Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tenofoviralafenamid (Vemlidy®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 4A

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

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 27.09.2018

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... **1**
Tabellenverzeichnis ... **4**
Abbildungsverzeichnis ... **15**
Abkürzungsverzeichnis ... **39**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... **43**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 44
4.2 Methodik ... 55
4.2.1 Fragestellung ... 55
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 57
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 62
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 62
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 62
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 63
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 65
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 65
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 67
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 67
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 68
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 80
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 82
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 83
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 85
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 87
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 87
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 87
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 87
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 89
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 92
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 94
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 96
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 96
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 130
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 131
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 131
4.3.1.3.1.1 Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ) – RCT ... 132
4.3.1.3.1.2 Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung) – RCT ... 149
4.3.1.3.1.3 Serologisches Ansprechen (HBeAg-/HBsAg-Verlust und Serokonversion) – RCT ... 158
4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 174

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 378
4.3.1.3.2.1 Übersicht der durchgeführten Interaktionstests bei therapienaiven Patienten ... 385
4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen für therapienaive Patienten (basierend auf einer Meta-Analyse der Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, Woche 96) ... 415
4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für therapieerfahrene Patienten (basierend auf einer Meta-Analyse der Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, Woche 96) ... 460
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 486
4.3.1.3.3.1 Zusammenfassung der Ergebnisse für therapienaive Patienten (Basierend auf einer Meta-Analyse der Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, Woche 96) ... 488
4.3.1.3.3.2 Zusammenfassung der Ergebnisse für therapieerfahrene Patienten (Basierend auf einer Meta-Analyse der Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, Woche 96) ... 502
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 514
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 514
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 515
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 515
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 515
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 516
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 518
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 518
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 518
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 519
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 520
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 520
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 521
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 521
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 521
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 522
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 522
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 522
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 523
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 523
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 523
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 523
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 524
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 550
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 550
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 550

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 551
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 551
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 551
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 587
4.7 Referenzliste ... 588
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 599
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 604
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 608
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 609
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 666
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 717

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: zVT des G-BA bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit CHB 44

Tabelle 4-2: Gegenüberstellung von Zusatznutzen und geringerem Nutzen durch TAF im Vergleich zur zVT (TDF) bei therapienaiven erwachsenen Patienten mit CHB-Infektion 47

Tabelle 4-3: Übersicht der Selektionskriterien für Studien zu TAF im Vergleich mit der zVT bei therapienaiven und therapieerfahrenen erwachsenen Patienten 58

Tabelle 4-4: Übersicht der Selektionskriterien für Studien zu TAF im Vergleich mit der zVT bei therapienaiven und therapieerfahrenen jugendlichen Patienten (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) 59

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zbAM 88

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zbAM 89

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zbAM 93

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zbAM 95

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zbAM 97

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zbAM 100

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population) 101

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS180-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population) . 105

Tabelle 4-13: Patientendisposition – RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population) 110

Tabelle 4-14: Patientendisposition – RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C), therapieerfahrene Patienten, Safety-Population) 112

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zbAM 130

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zbAM 131

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ) ... 132

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ) in RCT mit dem zbAM 133

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, ITT-Population, Woche 96) 135

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=E) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, ITT-Population, Woche 96) 136

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, ITT-Population, Woche 96) 138

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=E) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C), therapieerfahrene Patienten, ITT-Population, Woche 96) 139

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung) 149

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung) in RCT mit dem zbAM 150

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Patienten aus der ITT-Population mit ALT >ULN zu Baseline, Woche 96) 151

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Patienten aus der ITT-Population mit ALT >ULN zu Baseline, Woche 96) 152

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Patienten aus der ITT-Population mit ALT >ULN zu Baseline, Woche 96) 153

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor) aus RCT mit dem zbAM Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Patienten aus der ITT-Population mit ALT >ULN zu Baseline, Woche 96) 154

Tabelle 4-29: Operationalisierung von Serologisches Ansprechen (HBeAg-/HBsAg-Verlust und Serokonversion) 159

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Serologisches Ansprechen (HBeAg-/ HBsAg-Verlust und Serokonversion) in RCT mit dem zbAM 160

Tabelle 4-31: Ergebnisse für HBeAg-Verlust aus RCT mit dem zbAM (Studien GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, serologisch auswertbare ITT-Population, Woche 96) 161

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Serokonversion (anti-HBe) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, serologisch auswertbare ITT-Population, Woche 96) 161

Tabelle 4-33: Ergebnisse für HBsAg-Verlust aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, serologisch auswertbare ITT-Population, Woche 96) 162

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Serokonversion (anti-HBs) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, serologisch auswertbare ITT-Population, Woche 96) 163

Tabelle 4-35: Ergebnisse für HBeAg-Verlust aus RCT mit dem zbAM (Studien GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, ITT-Population, Woche 96) 164

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Serokonversion (anti-HBe) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, ITT-Population, Woche 96)... 164

Tabelle 4-37: Ergebnisse für HBsAg-Verlust aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, ITT-Population, Woche 96) 165

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Serokonversion (anti-HBs) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, ITT-Population, Woche 96) ... 166

Tabelle 4-39: Operationalisierung von UE ... 174

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zbAM ... 178

Tabelle 4-41: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Veränderung $eGFR_{CG}$ bis Woche 96 ... 180

Tabelle 4-42: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Veränderung UPCR bzw. UACR bis Woche 96 ... 180

Tabelle 4-43: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte bis Woche 96 ... 181

Tabelle 4-44: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule bis Woche 96 ... 181

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 182

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Gesamtrate UE aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)... 183

Tabelle 4-47: Ergebnisse für SUE aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 184

Tabelle 4-48: Ergebnisse für UE Grad 3-4 aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)... 185

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 186

Tabelle 4-50: Ergebnisse für häufige UE aus Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 186

Tabelle 4-51: Ergebnisse für häufige UE aus Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 190

Tabelle 4-52: Ergebnisse für häufige UE aus Leber- und Gallenerkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 192

Tabelle 4-53: Ergebnisse für häufige UE aus Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 193

Tabelle 4-54: Ergebnisse für häufige UE aus Untersuchungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 195

Tabelle 4-55: Ergebnisse für häufige UE aus Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 198

Tabelle 4-56: Ergebnisse für häufige UE aus Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 199

Tabelle 4-57: Ergebnisse für häufige UE aus Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 202

Tabelle 4-58: Ergebnisse für häufige UE aus Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 203

Tabelle 4-59: Ergebnisse für häufige SUE aus Leber- und Gallenerkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 205

Tabelle 4-60: Ergebnisse für häufige SUE aus Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 206

Tabelle 4-61: Ergebnisse für häufige SUE aus Untersuchungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 207

Tabelle 4-62: Ergebnisse für häufige SUE aus Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 209

Tabelle 4-63: Ergebnisse für häufige UE Grad 3-4 aus Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 210

Tabelle 4-64: Ergebnisse für häufige UE Grad 3-4 aus Untersuchungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 211

Tabelle 4-65: Ergebnisse für häufige UE Grad 3-4 aus Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 212

Tabelle 4-66: Ergebnisse für häufige Therapieabbrüche aufgrund von UE aus Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 214

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) 215

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) 216

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Veränderung $eGFR_{CG}$ aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) 217

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) 218

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Veränderung UPCR aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) 219

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Veränderung UACR aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) 220

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) 221

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Osteoporose (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 222

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Osteopenie (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 223

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Hüft-DXA Analyse-Set, Observed-Auswertung, Woche 96) 224

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse-Set, Observed-Auswertung, Woche 96) 225

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) 226

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) 227

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Gesamtrate UE aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) 227

Tabelle 4-81: Ergebnisse für SUE aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) 228

Tabelle 4-82: Ergebnisse für UE Grad 3-4 aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 229

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 230

Tabelle 4-84: Ergebnisse für häufige UE aus Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 230

Tabelle 4-85: Ergebnisse für häufige UE aus Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 234

Tabelle 4-86: Ergebnisse für häufige UE aus Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 236

Tabelle 4-87: Ergebnisse für häufige UE aus Untersuchungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 238

Tabelle 4-88: Ergebnisse für häufige UE aus Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 240

Tabelle 4-89: Ergebnisse für häufige UE aus Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 241

Tabelle 4-90: Ergebnisse für häufige UE aus Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 243

Tabelle 4-91: Ergebnisse für häufige UE aus Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 245

Tabelle 4-92: Ergebnisse für häufige UE aus Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 246

Tabelle 4-93: Ergebnisse für häufige UE aus Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 247

Tabelle 4-94: Ergebnisse für häufige UE aus Gefäßerkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 248

Tabelle 4-95: Ergebnisse für häufige SUE aus Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) ... 249

Tabelle 4-96: Ergebnisse für häufige UE Grad 3-4 aus Untersuchungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) 250

Tabelle 4-97: Ergebnisse für häufige Therapieabbrüche aufgrund von UE aus Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) 252

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) 253

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) 254

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Veränderung $eGFR_{CG}$ aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) 254

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) 255

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Veränderung UPCR aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) 256

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Veränderung UACR aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) 257

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) 258

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Osteoporose (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) 259

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Osteopenie (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) 260

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Hüft-DXA Analyse-Set, Observed-Auswertung, Woche 96) .. 261

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse-Set, Observed-Auswertung, Woche 96) 262

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) 263

Tabelle 4-110: Präspezifizierte und weitere für die Nutzenbewertung herangezogene Subgruppenvariablen in den eingeschlossenen Studien 379

Tabelle 4-111: p-Werte der Interaktionstests aus RCT mit dem zbAM für therapienaive Patienten (basierend auf dem RR, POR bzw. der MD aus einer Meta-Analyse der Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, Woche 96) 385

Tabelle 4-112: p-Werte der Interaktionstests aus RCT mit dem zbAM für therapieerfahrene Patienten (basierend auf dem RR, POR bzw. der MD aus einer Meta-Analyse der Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, Woche 96) 392

Tabelle 4-113: Subgruppenergebnisse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Patienten aus der ITT-Population mit ALT > ULN zu Baseline, Woche 96) 415

Tabelle 4-114: Subgruppenergebnisse für häufige UE - Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) 420

Tabelle 4-115: Subgruppenergebnisse für häufige UE - Übelkeit (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) 423

Tabelle 4-116: Subgruppenergebnisse für häufige UE - Parathormon im Blut erhöht (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) 426

Tabelle 4-117: Subgruppenergebnisse für häufige UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) 429

Tabelle 4-118: Subgruppenergebnisse für häufige UE - Appetit vermindert (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) 431

Tabelle 4-119: Subgruppenergebnisse für häufige UE - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) 434

Tabelle 4-120: Subgruppenergebnisse für häufige UE - Rückenschmerzen (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) 436

Tabelle 4-121: Subgruppenergebnisse für häufige UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) 441

Tabelle 4-122: Subgruppenergebnisse für häufige UE - Schmerzen im Oropharynx (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) 443

Tabelle 4-123: Subgruppenergebnisse für häufige SUE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) 446

Tabelle 4-124: Subgruppenergebnisse für häufige SUE - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) 450

Tabelle 4-125: Subgruppenergebnisse für Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) 454

Tabelle 4-126: Subgruppenergebnisse für Osteopenie (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) 455

Tabelle 4-127: Subgruppenergebnisse für Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96) 458

Tabelle 4-128: Subgruppenergebnisse für häufige UE - Rückenschmerzen (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) 464

Tabelle 4-129: Subgruppenergebnisse für häufige UE - Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) 469

Tabelle 4-130: Subgruppenergebnisse für häufige UE - Kopfschmerz (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) 471

Tabelle 4-131: Subgruppenergebnisse für häufige UE - Husten (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) 473

Tabelle 4-132: Subgruppenergebnisse für häufige UE - Ausschlag (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) 476

Tabelle 4-133: Subgruppenergebnisse für häufige UE - Gefäßerkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) 478

Tabelle 4-134: Subgruppenergebnisse für häufige UE - Hypertonie (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) 480

Tabelle 4-135: Subgruppenergebnisse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96) 483

Tabelle 4-136: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 515

Tabelle 4-137: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 516
Tabelle 4-138: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 516
Tabelle 4-139: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 517
Tabelle 4-140: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 517
Tabelle 4-141: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 519
Tabelle 4-142: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 520
Tabelle 4-143: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 520
Tabelle 4-144: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen ... 522
Tabelle 4-145: Ausmaß des Zusatznutzen von TAF gegenüber TDF auf Endpunktebene für **therapienaive** Patienten ... 528
Tabelle 4-146: Zusatznutzenableitung - Gesamtzusammenfassung ... 550
Tabelle 4-147: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 550
Tabelle 4-148: GFR-Kategorien nach KDIGO 2012 ... 556
Tabelle 4-149: Übersicht zur klinischen Evidenz zur Korrelation von eGFR bzw. UPCR/UACR und klinischen Endpunkten ... 561
Tabelle 4-150: Übersicht zur klinischen Evidenz zur Korrelation von Veränderungen der Knochendichte und klinischen Endpunkten ... 581
Tabelle 4-151: Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 16. Juli 2018 ... 601
Tabelle 4-152: 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: 16. Juli 2018 ... 602
Tabelle 4-153: Ovid: Suchstrategie Cochrane Juni 2018: Suche am 17. Juli 2018 ... 602
Tabelle 4-154: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Erwachsene Patienten ... 609
Tabelle 4-155: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Erwachsene Patienten ... 609
Tabelle 4-156: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Jugendliche Patienten ... 636
Tabelle 4-157: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Jugendliche Patienten ... 636
Tabelle 4-158 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS108 ... 667
Tabelle 4-159 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS108-C ... 680
Tabelle 4-160 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS110 ... 692

Tabelle 4-161 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS110-C 705
Tabelle 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS108 718
Tabelle 4-163 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS108-C 724
Tabelle 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS110 730
Tabelle 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS0110-C 736

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zbAM (therapienaive und therapieerfahrene Erwachsene) 91

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zbAM (therapienaive und therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)..... 92

Abbildung 3: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)..... 141

Abbildung 4: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 141

Abbildung 5: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F TD) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)..... 141

Abbildung 6: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F TD) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)..... 142

Abbildung 7: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F TND) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)..... 142

Abbildung 8: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F TND) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)..... 142

Abbildung 9: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=E) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)..... 143

Abbildung 10: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=E) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 143

Abbildung 11: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=E TD) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)..... 143

Abbildung 12: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=E TD) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)..... 144

Abbildung 13: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=E TND) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)..... 144

Abbildung 14: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=E TND) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)..... 144

Abbildung 15: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)..... 145

Abbildung 16: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)..... 145

Abbildung 17: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F TD) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 145

Abbildung 18: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F TD) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 146

Abbildung 19: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F TND) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)..... 146

Abbildung 20: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F TND) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 146

Abbildung 21: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=E) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 147

Abbildung 22: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=E) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)..... 147

Abbildung 23: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=E TD) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 147

Abbildung 24: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=E TD) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 148

Abbildung 25: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=E TND) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)..... 148

Abbildung 26: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=E TND) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 148

Abbildung 27: Meta-Analyse zu Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)..... 155

Abbildung 28: Meta-Analyse zu Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)..... 156

Abbildung 29: Meta-Analyse zu Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 156

Abbildung 30: Meta-Analyse zu Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 156

Abbildung 31: Meta-Analyse zu Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 157

Abbildung 32: Meta-Analyse zu Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 157

Abbildung 33: Meta-Analyse zu Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 157

Abbildung 34: Meta-Analyse zu Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 158

Abbildung 35: Meta-Analyse zu HBeAg-Verlust aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)..... 167

Abbildung 36: Meta-Analyse zu HBeAg-Verlust aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)..... 168

Abbildung 37: Meta-Analyse zu Serokonversion (anti-HBe) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 168

Abbildung 38: Meta-Analyse zu Serokonversion (anti-HBe) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 168

Abbildung 39: Meta-Analyse zu HBsAg-Verlust aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 169
Abbildung 40: Meta-Analyse zu HBsAg-Verlust aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 169
Abbildung 41: Meta-Analyse zu HBsAg-Verlust aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 169
Abbildung 42: Meta-Analyse zu Serokonversion (anti-HBs) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 170
Abbildung 43: Meta-Analyse zu Serokonversion (anti-HBs) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 170
Abbildung 44: Meta-Analyse zu Serokonversion (anti-HBs) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 170
Abbildung 45: Meta-Analyse zu HBeAg-Verlust aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 171
Abbildung 46: Meta-Analyse zu HBeAg-Verlust aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 171
Abbildung 47: Meta-Analyse zu Serokonversion (anti-HBe) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 171
Abbildung 48: Meta-Analyse zu Serokonversion (anti-HBe) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 172
Abbildung 49: Meta-Analyse zu HBsAg-Verlust aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 172
Abbildung 50: Meta-Analyse zu HBsAg-Verlust aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 173
Abbildung 51: Meta-Analyse zu HBsAg-Verlust aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 173
Abbildung 52: Meta-Analyse zu Gesamtrate UE aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 264
Abbildung 53: Meta-Analyse zu Gesamtrate UE aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 264
Abbildung 54: Meta-Analyse zu SUE aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 265
Abbildung 55: Meta-Analyse zu SUE aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 265
Abbildung 56: Meta-Analyse zu UE Grad 3-4 aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 266
Abbildung 57: Meta-Analyse zu UE Grad 3-4 aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 266
Abbildung 58: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 266

Abbildung 59: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 267
Abbildung 60: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 267
Abbildung 61: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 267
Abbildung 62: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 268
Abbildung 63: Meta-Analyse zu häufige UE - Bauch aufgetrieben (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 268
Abbildung 64: Meta-Analyse zu häufige UE - Bauch aufgetrieben (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 268
Abbildung 65: Meta-Analyse zu häufige UE - Bauch aufgetrieben (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 269
Abbildung 66: Meta-Analyse zu häufige UE - Schmerzen Oberbauch (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 269
Abbildung 67: Meta-Analyse zu häufige UE - Schmerzen Oberbauch (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 269
Abbildung 68: Meta-Analyse zu häufige UE - Obstipation (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 270
Abbildung 69: Meta-Analyse zu häufige UE - Obstipation (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 270
Abbildung 70: Meta-Analyse zu häufige UE - Diarrhoe (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 271
Abbildung 71: Meta-Analyse zu häufige UE - Diarrhoe (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 271
Abbildung 72: Meta-Analyse zu häufige UE - Dyspepsie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 271
Abbildung 73: Meta-Analyse zu häufige UE - Dyspepsie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 272
Abbildung 74: Meta-Analyse zu häufige UE - Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 272
Abbildung 75: Meta-Analyse zu häufige UE - Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 272
Abbildung 76: Meta-Analyse zu häufige UE - Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 273
Abbildung 77: Meta-Analyse zu häufige UE - Übelkeit (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 273
Abbildung 78: Meta-Analyse zu häufige UE - Übelkeit (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 273

Abbildung 79: Meta-Analyse zu häufige UE - Zahnschmerzen (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 274
Abbildung 80: Meta-Analyse zu häufige UE - Zahnschmerzen (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 274
Abbildung 81: Meta-Analyse zu häufige UE - Zahnschmerzen (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 274
Abbildung 82: Meta-Analyse zu häufige UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 275
Abbildung 83: Meta-Analyse zu häufige UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 275
Abbildung 84: Meta-Analyse zu häufige UE - Brustkorbbeschwerden (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 276
Abbildung 85: Meta-Analyse zu häufige UE - Brustkorbbeschwerden (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 276
Abbildung 86: Meta-Analyse zu häufige UE - Brustkorbbeschwerden (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 276
Abbildung 87: Meta-Analyse zu häufige UE - Ermüdung (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 277
Abbildung 88: Meta-Analyse zu häufige UE - Ermüdung (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 277
Abbildung 89: Meta-Analyse zu häufige UE - Fieber (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 277
Abbildung 90: Meta-Analyse zu häufige UE - Fieber (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 278
Abbildung 91: Meta-Analyse zu häufige UE - Fieber (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 278
Abbildung 92: Meta-Analyse zu häufige UE - Leber- und Gallenerkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 278
Abbildung 93: Meta-Analyse zu häufige UE - Leber- und Gallenerkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 279
Abbildung 94: Meta-Analyse zu häufige UE - Cholezystitis (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 279
Abbildung 95: Meta-Analyse zu häufige UE - Cholezystitis (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 279
Abbildung 96: Meta-Analyse zu häufige UE - Cholezystitis (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 280
Abbildung 97: Meta-Analyse zu häufige UE - Steatosis hepatis (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 280

Abbildung 98: Meta-Analyse zu häufige UE - Steatosis hepatis (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 280
Abbildung 99: Meta-Analyse zu häufige UE - Steatosis hepatis (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 281
Abbildung 100: Meta-Analyse zu häufige UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 281
Abbildung 101: Meta-Analyse zu häufige UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 281
Abbildung 102: Meta-Analyse zu häufige UE - Grippe (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 282
Abbildung 103: Meta-Analyse zu häufige UE - Grippe (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 282
Abbildung 104: Meta-Analyse zu häufige UE - Grippe (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 282
Abbildung 105: Meta-Analyse zu häufige UE - Infektion der oberen Atemwege (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 283
Abbildung 106: Meta-Analyse zu häufige UE - Infektion der oberen Atemwege (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 283
Abbildung 107: Meta-Analyse zu häufige UE - Harnwegsinfektion (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 284
Abbildung 108: Meta-Analyse zu häufige UE - Harnwegsinfektion (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 284
Abbildung 109: Meta-Analyse zu häufige UE - Harnwegsinfektion (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 284
Abbildung 110: Meta-Analyse zu häufige UE - Untersuchungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 285
Abbildung 111: Meta-Analyse zu häufige UE - Untersuchungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 285
Abbildung 112: Meta-Analyse zu häufige UE - Amylase erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 285
Abbildung 113: Meta-Analyse zu häufige UE - Amylase erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 286
Abbildung 114: Meta-Analyse zu häufige UE - Amylase erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 286
Abbildung 115: Meta-Analyse zu häufige UE - Cholesterin im Blut erniedrigt (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 286
Abbildung 116: Meta-Analyse zu häufige UE - Cholesterin im Blut erniedrigt (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 287
Abbildung 117: Meta-Analyse zu häufige UE - Cholesterin im Blut erniedrigt (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 287

Abbildung 118: Meta-Analyse zu häufige UE - Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) 287
Abbildung 119: Meta-Analyse zu häufige UE - Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 288
Abbildung 120: Meta-Analyse zu häufige UE - Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 288
Abbildung 121: Meta-Analyse zu häufige UE - Parathormon im Blut erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) 288
Abbildung 122: Meta-Analyse zu häufige UE - Parathormon im Blut erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 289
Abbildung 123: Meta-Analyse zu häufige UE - Parathormon im Blut erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 289
Abbildung 124: Meta-Analyse zu häufige UE - Renale Kreatininclearance vermindert (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) 289
Abbildung 125: Meta-Analyse zu häufige UE - Renale Kreatininclearance vermindert (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 290
Abbildung 126: Meta-Analyse zu häufige UE - Renale Kreatininclearance vermindert (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 290
Abbildung 127: Meta-Analyse zu häufige UE - Gewicht erniedrigt (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) 290
Abbildung 128: Meta-Analyse zu häufige UE - Gewicht erniedrigt (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 291
Abbildung 129: Meta-Analyse zu häufige UE - Gewicht erniedrigt (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 291
Abbildung 130: Meta-Analyse zu häufige UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 291
Abbildung 131: Meta-Analyse zu häufige UE – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 292
Abbildung 132: Meta-Analyse zu häufige UE - Appetit vermindert (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) 292
Abbildung 133: Meta-Analyse zu häufige UE - Appetit vermindert (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 292
Abbildung 134: Meta-Analyse zu häufige UE - Appetit vermindert (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 293
Abbildung 135: Meta-Analyse zu häufige UE - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 293
Abbildung 136: Meta-Analyse zu häufige UE - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 294

Abbildung 137: Meta-Analyse zu häufige UE - Arthralgie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) 294
Abbildung 138: Meta-Analyse zu häufige UE - Arthralgie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 294
Abbildung 139: Meta-Analyse zu häufige UE - Arthralgie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 295
Abbildung 140: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) 295
Abbildung 141: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 295
Abbildung 142: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 296
Abbildung 143: Meta-Analyse zu häufige UE - Bandscheibenprotrusion (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) 296
Abbildung 144: Meta-Analyse zu häufige UE - Bandscheibenprotrusion (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 296
Abbildung 145: Meta-Analyse zu häufige UE - Bandscheibenprotrusion (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 297
Abbildung 146: Meta-Analyse zu häufige UE - Osteoarthritis der Wirbelsäule (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) 297
Abbildung 147: Meta-Analyse zu häufige UE - Osteoarthritis der Wirbelsäule (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 297
Abbildung 148: Meta-Analyse zu häufige UE - Osteoarthritis der Wirbelsäule (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 298
Abbildung 149: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 298
Abbildung 150: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 299
Abbildung 151: Meta-Analyse zu häufige UE - Schwindelgefühl (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 299
Abbildung 152: Meta-Analyse zu häufige UE - Schwindelgefühl (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 299
Abbildung 153: Meta-Analyse zu häufige UE - Kopfschmerz (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) 300
Abbildung 154: Meta-Analyse zu häufige UE - Kopfschmerz (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 300
Abbildung 155: Meta-Analyse zu häufige UE - Kopfschmerz (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 300
Abbildung 156: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 301

Abbildung 157: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 301
Abbildung 158: Meta-Analyse zu häufige UE - Husten (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) 302
Abbildung 159: Meta-Analyse zu häufige UE - Husten (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 302
Abbildung 160: Meta-Analyse zu häufige UE - Husten (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 302
Abbildung 161: Meta-Analyse zu häufige UE - Schmerzen im Oropharynx (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) 303
Abbildung 162: Meta-Analyse zu häufige UE - Schmerzen im Oropharynx (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 303
Abbildung 163: Meta-Analyse zu häufige UE - Schmerzen im Oropharynx (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 303
Abbildung 164: Meta-Analyse zu häufige SUE - Leber- und Gallenerkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) 304
Abbildung 165: Meta-Analyse zu häufige SUE - Leber- und Gallenerkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 304
Abbildung 166: Meta-Analyse zu häufige SUE - Leber- und Gallenerkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 304
Abbildung 167: Meta-Analyse zu häufige SUE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) 305
Abbildung 168: Meta-Analyse zu häufige SUE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 305
Abbildung 169: Meta-Analyse zu häufige SUE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 305
Abbildung 170: Meta-Analyse zu häufige SUE - Pneumonie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) 306
Abbildung 171: Meta-Analyse zu häufige SUE - Pneumonie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 306
Abbildung 172: Meta-Analyse zu häufige SUE - Pneumonie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 307
Abbildung 173: Meta-Analyse zu häufige SUE - Untersuchungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) 307
Abbildung 174: Meta-Analyse zu häufige SUE - Untersuchungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 307
Abbildung 175: Meta-Analyse zu häufige SUE - Untersuchungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 308

Abbildung 176: Meta-Analyse zu häufige SUE - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) 308

Abbildung 177: Meta-Analyse zu häufige SUE - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 309

Abbildung 178: Meta-Analyse zu häufige SUE - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 309

Abbildung 179: Meta-Analyse zu häufige SUE - Hepatozelluläres Karzinom (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) 309

Abbildung 180: Meta-Analyse zu häufige SUE - Hepatozelluläres Karzinom (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 310

Abbildung 181: Meta-Analyse zu häufige SUE - Hepatozelluläres Karzinom (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 310

Abbildung 182: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) 311

Abbildung 183: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 311

Abbildung 184: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 311

Abbildung 185: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Pneumonie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) 312

Abbildung 186: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Pneumonie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 312

Abbildung 187: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Pneumonie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 312

Abbildung 188: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Untersuchungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) 313

Abbildung 189: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Untersuchungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 313

Abbildung 190: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Untersuchungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 313

Abbildung 191: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Alaninaminotransferase erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) 314

Abbildung 192: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Alaninaminotransferase erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 314

Abbildung 193: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Alaninaminotransferase erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 314

Abbildung 194: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) 315

Abbildung 195: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 315

Abbildung 196: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 316

Abbildung 197: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Hepatozelluläres Karzinom (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)..... 316

Abbildung 198: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Hepatozelluläres Karzinom (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)..... 316

Abbildung 199: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Hepatozelluläres Karzinom (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 317

Abbildung 200: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)..... 317

Abbildung 201: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)..... 318

Abbildung 202: Meta-Analyse zu Veränderung $eGFR_{CG}$ aus RCT; TAF vs. TDF (MD, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 318

Abbildung 203: Meta-Analyse zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ aus RCT; TAF vs. TDF (MD, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 319

Abbildung 204: Meta-Analyse zu Veränderung UPCR aus RCT; TAF vs. TDF (MD, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 319

Abbildung 205: Meta-Analyse zu Veränderung UACR aus RCT; TAF vs. TDF (MD, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 320

Abbildung 206: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)..... 320

Abbildung 207: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)..... 320

Abbildung 208: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)..... 321

Abbildung 209: Meta-Analyse zu Osteoporose (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)..... 321

Abbildung 210: Meta-Analyse zu Osteoporose (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)..... 321

Abbildung 211: Meta-Analyse zu Osteoporose (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)..... 322

Abbildung 212: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)..... 322

Abbildung 213: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 322
Abbildung 214: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 323
Abbildung 215: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte aus RCT; TAF vs. TDF (MD, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 323
Abbildung 216: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte aus RCT; TAF vs. TDF (SMD, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 323
Abbildung 217: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT; TAF vs. TDF (MD, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 324
Abbildung 218: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT; TAF vs. TDF (SMD, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 324
Abbildung 219: Meta-Analyse zu Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 325
Abbildung 220: Meta-Analyse zu Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 325
Abbildung 221: Meta-Analyse zu Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 325
Abbildung 222: Meta-Analyse zu Gesamtrate UE aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 326
Abbildung 223: Meta-Analyse zu Gesamtrate UE aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 326
Abbildung 224: Meta-Analyse zu SUE aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 327
Abbildung 225: Meta-Analyse zu SUE aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 327
Abbildung 226: Meta-Analyse zu UE Grad 3-4 aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 327
Abbildung 227: Meta-Analyse zu UE Grad 3-4 aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 328
Abbildung 228: Meta-Analyse zu UE Grad 3-4 aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 328
Abbildung 229: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 328
Abbildung 230: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 329
Abbildung 231: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 329
Abbildung 232: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 329

Abbildung 233: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 330
Abbildung 234: Meta-Analyse zu häufige UE - Bauch aufgetrieben (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 330
Abbildung 235: Meta-Analyse zu häufige UE - Bauch aufgetrieben (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 330
Abbildung 236: Meta-Analyse zu häufige UE - Bauch aufgetrieben (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 331
Abbildung 237: Meta-Analyse zu häufige UE - Abdominalschmerz (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 331
Abbildung 238: Meta-Analyse zu häufige UE - Abdominalschmerz (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 331
Abbildung 239: Meta-Analyse zu häufige UE - Abdominalschmerz (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 332
Abbildung 240: Meta-Analyse zu häufige UE - Schmerzen Oberbauch (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 332
Abbildung 241: Meta-Analyse zu häufige UE - Schmerzen Oberbauch (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 332
Abbildung 242: Meta-Analyse zu häufige UE - Schmerzen Oberbauch (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 333
Abbildung 243: Meta-Analyse zu häufige UE - Chronische Gastritis (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 333
Abbildung 244: Meta-Analyse zu häufige UE - Chronische Gastritis (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 333
Abbildung 245: Meta-Analyse zu häufige UE - Chronische Gastritis (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 334
Abbildung 246: Meta-Analyse zu häufige UE - Obstipation (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 334
Abbildung 247: Meta-Analyse zu häufige UE - Obstipation (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 334
Abbildung 248: Meta-Analyse zu häufige UE - Obstipation (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 335
Abbildung 249: Meta-Analyse zu häufige UE - Diarrhoe (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 335
Abbildung 250: Meta-Analyse zu häufige UE - Diarrhoe (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 335
Abbildung 251: Meta-Analyse zu häufige UE - Dyspepsie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 336
Abbildung 252: Meta-Analyse zu häufige UE - Dyspepsie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 336

Abbildung 253: Meta-Analyse zu häufige UE - Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 337
Abbildung 254: Meta-Analyse zu häufige UE - Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 337
Abbildung 255: Meta-Analyse zu häufige UE - Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 337
Abbildung 256: Meta-Analyse zu häufige UE - Übelkeit (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 338
Abbildung 257: Meta-Analyse zu häufige UE - Übelkeit (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 338
Abbildung 258: Meta-Analyse zu häufige UE - Übelkeit (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 338
Abbildung 259: Meta-Analyse zu häufige UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 339
Abbildung 260: Meta-Analyse zu häufige UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 339
Abbildung 261: Meta-Analyse zu häufige UE - Brustkorbbeschwerden (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 340
Abbildung 262: Meta-Analyse zu häufige UE - Brustkorbbeschwerden (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 340
Abbildung 263: Meta-Analyse zu häufige UE - Brustkorbbeschwerden (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 340
Abbildung 264: Meta-Analyse zu häufige UE - Ermüdung (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 341
Abbildung 265: Meta-Analyse zu häufige UE - Ermüdung (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 341
Abbildung 266: Meta-Analyse zu häufige UE - Ermüdung (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 341
Abbildung 267: Meta-Analyse zu häufige UE - Fieber (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 342
Abbildung 268: Meta-Analyse zu häufige UE - Fieber (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 342
Abbildung 269: Meta-Analyse zu häufige UE - Fieber (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 342
Abbildung 270: Meta-Analyse zu häufige UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 343
Abbildung 271: Meta-Analyse zu häufige UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 343

Abbildung 272: Meta-Analyse zu häufige UE - Grippe (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 343
Abbildung 273: Meta-Analyse zu häufige UE - Grippe (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 344
Abbildung 274: Meta-Analyse zu häufige UE - Infektion der oberen Atemwege (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 344
Abbildung 275: Meta-Analyse zu häufige UE - Infektion der oberen Atemwege (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 344
Abbildung 276: Meta-Analyse zu häufige UE - Harnwegsinfektion (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 345
Abbildung 277: Meta-Analyse zu häufige UE - Harnwegsinfektion (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 345
Abbildung 278: Meta-Analyse zu häufige UE - Harnwegsinfektion (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 345
Abbildung 279: Meta-Analyse zu häufige UE - Untersuchungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 346
Abbildung 280: Meta-Analyse zu häufige UE - Untersuchungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 346
Abbildung 281: Meta-Analyse zu häufige UE - Parathormon im Blut erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 347
Abbildung 282: Meta-Analyse zu häufige UE - Parathormon im Blut erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 347
Abbildung 283: Meta-Analyse zu häufige UE - Parathormon im Blut erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 347
Abbildung 284: Meta-Analyse zu häufige UE - Thrombozytenzahl vermindert (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 348
Abbildung 285: Meta-Analyse zu häufige UE - Thrombozytenzahl vermindert (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 348
Abbildung 286: Meta-Analyse zu häufige UE - Thrombozytenzahl vermindert (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 348
Abbildung 287: Meta-Analyse zu häufige UE - Gewicht erniedrigt (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 349
Abbildung 288: Meta-Analyse zu häufige UE - Gewicht erniedrigt (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 349
Abbildung 289: Meta-Analyse zu häufige UE - Gewicht erniedrigt (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 349
Abbildung 290: Meta-Analyse zu häufige UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 350
Abbildung 291: Meta-Analyse zu häufige UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 350

Abbildung 292: Meta-Analyse zu häufige UE - Hyperurikämie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 350
Abbildung 293: Meta-Analyse zu häufige UE - Hyperurikämie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 351
Abbildung 294: Meta-Analyse zu häufige UE - Hyperurikämie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 351
Abbildung 295: Meta-Analyse zu häufige UE - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 351
Abbildung 296: Meta-Analyse zu häufige UE - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 352
Abbildung 297: Meta-Analyse zu häufige UE - Arthralgie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 352
Abbildung 298: Meta-Analyse zu häufige UE - Arthralgie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 352
Abbildung 299: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 353
Abbildung 300: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 353
Abbildung 301: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 353
Abbildung 302: Meta-Analyse zu häufige UE - Muskelschwäche (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 354
Abbildung 303: Meta-Analyse zu häufige UE - Muskelschwäche (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 354
Abbildung 304: Meta-Analyse zu häufige UE - Muskelschwäche (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 354
Abbildung 305: Meta-Analyse zu häufige UE - Myalgie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 355
Abbildung 306: Meta-Analyse zu häufige UE - Myalgie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 355
Abbildung 307: Meta-Analyse zu häufige UE - Myalgie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 355
Abbildung 308: Meta-Analyse zu häufige UE - Schmerz in einer Extremität (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 356
Abbildung 309: Meta-Analyse zu häufige UE - Schmerz in einer Extremität (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 356
Abbildung 310: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 357

Abbildung 311: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 357
Abbildung 312: Meta-Analyse zu häufige UE - Schwindelgefühl (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 357
Abbildung 313: Meta-Analyse zu häufige UE - Schwindelgefühl (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 358
Abbildung 314: Meta-Analyse zu häufige UE - Schwindelgefühl (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 358
Abbildung 315: Meta-Analyse zu häufige UE - Kopfschmerz (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 358
Abbildung 316: Meta-Analyse zu häufige UE - Kopfschmerz (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 359
Abbildung 317: Meta-Analyse zu häufige UE - Proteinurie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 359
Abbildung 318: Meta-Analyse zu häufige UE - Proteinurie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 360
Abbildung 319: Meta-Analyse zu häufige UE - Proteinurie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 360
Abbildung 320: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 360
Abbildung 321: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 361
Abbildung 322: Meta-Analyse zu häufige UE - Husten (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 361
Abbildung 323: Meta-Analyse zu häufige UE - Husten (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 361
Abbildung 324: Meta-Analyse zu häufige UE - Husten (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 362
Abbildung 325: Meta-Analyse zu häufige UE - Schmerzen im Oropharynx (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 362
Abbildung 326: Meta-Analyse zu häufige UE - Schmerzen im Oropharynx (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 362
Abbildung 327: Meta-Analyse zu häufige UE - Schmerzen im Oropharynx (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 363
Abbildung 328: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 363
Abbildung 329: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 363

Abbildung 330: Meta-Analyse zu häufige UE - Ausschlag (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 364
Abbildung 331: Meta-Analyse zu häufige UE - Ausschlag (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 364
Abbildung 332: Meta-Analyse zu häufige UE - Ausschlag (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 364
Abbildung 333: Meta-Analyse zu häufige UE - Gefäßerkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 365
Abbildung 334: Meta-Analyse zu häufige UE - Gefäßerkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 365
Abbildung 335: Meta-Analyse zu häufige UE - Hypertonie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 366
Abbildung 336: Meta-Analyse zu häufige UE - Hypertonie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 366
Abbildung 337: Meta-Analyse zu häufige UE - Hypertonie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 366
Abbildung 338: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Untersuchungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 367
Abbildung 339: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Untersuchungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 367
Abbildung 340: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Untersuchungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 368
Abbildung 341: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Alaninaminotransferase erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 368
Abbildung 342: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Alaninaminotransferase erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 368
Abbildung 343: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Alaninaminotransferase erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 369
Abbildung 344: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 369
Abbildung 345: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 370
Abbildung 346: Meta-Analyse zu Veränderung $eGFR_{CG}$ aus RCT; TAF vs. TDF (MD, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 370
Abbildung 347: Meta-Analyse zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ aus RCT; TAF vs. TDF (MD, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 371
Abbildung 348: Meta-Analyse zu Veränderung UPCR aus RCT; TAF vs. TDF (MD, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 371
Abbildung 349: Meta-Analyse zu Veränderung UACR aus RCT; TAF vs. TDF (MD, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 372

Abbildung 350: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 372
Abbildung 351: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 372
Abbildung 352: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 373
Abbildung 353: Meta-Analyse zu Osteoporose (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 373
Abbildung 354: Meta-Analyse zu Osteoporose (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 373
Abbildung 355: Meta-Analyse zu Osteoporose (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 374
Abbildung 356: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 374
Abbildung 357: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 374
Abbildung 358: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 375
Abbildung 359: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte aus RCT; TAF vs. TDF (MD, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 375
Abbildung 360: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte aus RCT; TAF vs. TDF (SMD, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 375
Abbildung 361: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT; TAF vs. TDF (MD, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 376
Abbildung 362: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT; TAF vs. TDF (SMD, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 376
Abbildung 363: Meta-Analyse zu Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 377
Abbildung 364: Meta-Analyse zu Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 377
Abbildung 365: Meta-Analyse zu Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) 377
Abbildung 366: Meta-Analyse zu Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 417
Abbildung 367: Meta-Analyse zu Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 417
Abbildung 368: Meta-Analyse zu Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD), stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) 418

Abbildung 369: Meta-Analyse zu Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD), stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 418

Abbildung 370: Meta-Analyse zu häufige UE - Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT), stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 421

Abbildung 371: Meta-Analyse zu häufige UE - Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT), stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 421

Abbildung 372: Meta-Analyse zu häufige UE - Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT), stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 422

Abbildung 373: Meta-Analyse zu häufige UE - Übelkeit (PT), stratifiziert nach Alter aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 424

Abbildung 374: Meta-Analyse zu häufige UE - Übelkeit (PT), stratifiziert nach Alter aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 424

Abbildung 375: Meta-Analyse zu häufige UE - Parathormon im Blut erhöht (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 427

Abbildung 376: Meta-Analyse zu häufige UE - Parathormon im Blut erhöht (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 427

Abbildung 377: Meta-Analyse zu häufige UE - Parathormon im Blut erhöht (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 428

Abbildung 378: Meta-Analyse zu häufige UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC), stratifiziert nach Rasse aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 430

Abbildung 379: Meta-Analyse zu häufige UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC), stratifiziert nach Rasse aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 430

Abbildung 380: Meta-Analyse zu häufige UE - Appetit vermindert (PT), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 432

Abbildung 381: Meta-Analyse zu häufige UE - Appetit vermindert (PT), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 432

Abbildung 382: Meta-Analyse zu häufige UE - Appetit vermindert (PT), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 433

Abbildung 383: Meta-Analyse zu häufige UE - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen SOC), stratifiziert nach Zirrhose zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 435

Abbildung 384: Meta-Analyse zu häufige UE - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen SOC), stratifiziert nach Zirrhose zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 435

Abbildung 385: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT), stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 438

Abbildung 386: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT), stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 438

Abbildung 387: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT), stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 439

Abbildung 388: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 439

Abbildung 389: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 440

Abbildung 390: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 440

Abbildung 391: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 442

Abbildung 392: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 443

Abbildung 393: Meta-Analyse zu häufige UE - Schmerzen im Oropharynx (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 445

Abbildung 394: Meta-Analyse zu häufige UE - Schmerzen im Oropharynx (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 445

Abbildung 395: Meta-Analyse zu häufige UE - Schmerzen im Oropharynx (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 446

Abbildung 396: Meta-Analyse zu häufige SUE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 448

Abbildung 397: Meta-Analyse zu häufige SUE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 448

Abbildung 398: Meta-Analyse zu häufige SUE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 449

Abbildung 399: Meta-Analyse zu häufige SUE - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC), stratifiziert nach Zirrhose zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 451

Abbildung 400: Meta-Analyse zu häufige SUE - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC), stratifiziert nach Zirrhose zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 451

Abbildung 401: Meta-Analyse zu häufige SUE - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC), stratifiziert nach Zirrhose zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 452

Abbildung 402: Meta-Analyse zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; TAF vs. TDF (MD, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 454

Abbildung 403: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 456

Abbildung 404: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 457

Abbildung 405: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 457

Abbildung 406: Meta-Analyse zu Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 459

Abbildung 407: Meta-Analyse zu Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 459

Abbildung 408: Meta-Analyse zu Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 460

Abbildung 409: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT), stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 466

Abbildung 410: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT), stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 466

Abbildung 411: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT), stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 467

Abbildung 412: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT), stratifiziert nach ALT zu Baseline (Zentrallabor) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 467

Abbildung 413: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT), stratifiziert nach ALT zu Baseline (Zentrallabor) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 468

Abbildung 414: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT), stratifiziert nach ALT zu Baseline (Zentrallabor) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 468

Abbildung 415: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 470

Abbildung 416: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 470

Abbildung 417: Meta-Analyse zu häufige UE - Kopfschmerz (PT), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 472

Abbildung 418: Meta-Analyse zu häufige UE - Kopfschmerz (PT), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 472

Abbildung 419: Meta-Analyse zu häufige UE - Husten (PT), stratifiziert nach ALT zu Baseline (Zentrallabor) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 474

Abbildung 420: Meta-Analyse zu häufige UE - Husten (PT), stratifiziert nach ALT zu Baseline (Zentrallabor) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 475

Abbildung 421: Meta-Analyse zu häufige UE - Husten (PT), stratifiziert nach ALT zu Baseline (Zentrallabor) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 475

Abbildung 422: Meta-Analyse zu häufige UE - Ausschlag (PT), stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 477

Abbildung 423: Meta-Analyse zu häufige UE - Ausschlag (PT), stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 477

Abbildung 424: Meta-Analyse zu häufige UE - Ausschlag (PT), stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 478

Abbildung 425: Meta-Analyse zu häufige UE - Gefäßerkrankungen (SOC), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 479

Abbildung 426: Meta-Analyse zu häufige UE - Gefäßerkrankungen (SOC), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 480

Abbildung 427: Meta-Analyse zu häufige UE - Hypertonie (PT), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 481

Abbildung 428: Meta-Analyse zu häufige UE - Hypertonie (PT), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten) ... 482

Abbildung 429: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 484

Abbildung 430: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten) ... 485

Abbildung 431: Konzeptionelles Modell der CKD ... 553

Abbildung 432: Prognose der CKD nach GFR und Albumin-Kategorie ... 554

Abbildung 433: Normale GFR-Werte nach Alter und Geschlecht (GFR gemessen als Inulin-Clearance) ... 557

Abbildung 434: Hazard Ratios und 95%-KI für Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität nach eGFR und UACR ... 558

Abbildung 435: Beziehung zwischen Albuminurie- und Proteinurie-Kategorien (da die Kreatinin-Ausscheidung mit Alter, Geschlecht, Rasse und Ernährung variiert, stellt der Zusammenhang eine Annährung dar) ... 559

Abbildung 436: Definition der Osteoporose (nach WHO) ... 579

Abbildung 437: Flow-Chart der Studie GS108 zu Woche 96 ... 679

Abbildung 438: Flow-Chart der Studie GS108-C zu Woche 96 ... 691

Abbildung 439: Flow-Chart der Studie GS110 zu Woche 96 ... 704

Abbildung 440: Flow-Chart der Studie GS110-C zu Woche 96 ... 716

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
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
CHB	Chronische Hepatitis B
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTRI	Clinical Trials Registry India
D(E)XA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie (Dual Energy X-Ray Absorptiometry)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
E	Excluded
EASL	European Association for the Study of the Liver
EG	Europäische Gemeinschaft
eCRF	Electronic Case Report Form
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
$eGFR_{CG}$	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault (Kreatinin-Clearance)
$eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$	Kreatinin-basierte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)
$eGFR_{cysC}$	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cystatin C Methode
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)

Abkürzung	Bedeutung
EOL	End of Life
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen
ESRD	Terminale Niereninsuffizienz (End Stage Renal Disease)
ETV	Entecavir
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
F	Failure
FAS	Full-Analysis-Set
FEM	Modell mit festen Effekten
FRAX	Fracture Risk Assessment Tool
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GPSP	Good Post-marketing Study 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)
HDV	Hepatitis-D-Virus
HEV	Hepatitis-E-Virus
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

Abkürzung	Bedeutung
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI (CI)	Konfidenzintervall
LAM	Lamivudin (in der Literatur auch als LMV, LVD oder 3TC abgekürzt)
LdT	Telbivudin
LLOQ	Untere Quantifizierungsgrenze (Lower Limit of Quantification)
M	Missing
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
NA	Nukleos(t)id-Analogon
OR	Odds Ratio
PAD	Periphere arterielle Erkrankung
PEG	Polyethylenglykol
POR	Peto Odds Ratio
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QD	Einmal täglich (quaque die)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
REM	Modell mit zufälligen Effekten
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SF-36	Short Form 36 Gesundheitsfragebogen
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
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
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TAF	Tenofoviralafenamid
TD	Target Detected
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat)
TND	Target Not Detected
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
U/L	Einheiten pro Liter (Units per Litre)
UACR	Albumin/Kreatinin-Ratio im Urin
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obergrenze des Normbereichs (Upper Limit of Normal)
UPCR	Protein/Kreatinin-Ratio im Urin
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
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 des Nukleotid-Analogon Tenofoviralafenamid (TAF) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Gemäß Fachinformation wird TAF „bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zur Behandlung chronischer Hepatitis B angewendet (siehe Abschnitt 5.1)“.

Der Übersichtlichkeit halber wird im Folgenden auf den Verweis des weiterhin zu beachtenden Abschnitts 5.1 verzichtet.

Dabei wird die interessierende und nutzenbewertungsrelevante **Patientenpopulation** nach therapienaiven und therapieerfahrenen jugendlichen und erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis B (CHB) unterschieden, so dass sich vier Teilpopulationen entsprechend des Behandlungsstatus und Alters ergeben. Gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet werden die jugendlichen Teilpopulationen begrenzt auf Patienten ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg.

Die zu bewertende **Intervention** ist die Monotherapie mit TAF in der Dosierung 25 mg, die einmal täglich als Filmtablette zusammen mit einer Mahlzeit oral eingenommen wird.

Als **zVT** legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) folgende Therapien für die vier Teilpopulationen fest:

Tabelle 4-1: zVT des G-BA bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit CHB

Patientenpopulation	**zVT**
Erwachsene Patienten mit CHB	
Therapienaive erwachsene Patienten	(PEG-)IFN-alfa oder TDF oder ETV
Therapieerfahrene erwachsene Patienten	Eine patientenindividuelle antivirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen
Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit CHB[a]	
Therapienaive jugendliche Patienten	TDF oder ETV
Therapieerfahrene jugendliche Patienten	TDF
a: Gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet begrenzt auf Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg. CHB=Chronische Hepatitis B, ETV=Entecavir, IFN=Interferon, PEG=Polyethylenglykol, TDF=Tenofovirdisoproxil, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie	

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

- Wirksamkeit
  - Virologisches Ansprechen (Hepatitis-B-Virus-Desoxyribonukleinsäure [HBV-DNA] < Untere Quantifizierungsgrenze [LLOQ])
  - Biochemisches Ansprechen (Alaninaminotransferase [ALT]-Normalisierung)
  - Serologisches Ansprechen (Hepatitis-B-e-Antigen [HBeAg]-/Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen [HBsAg]-Verlust und Serokonversion)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität z. B. anhand des Short Form 36 (SF-36) oder EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen (EQ-5D)
- Unerwünschte Ereignisse (UE):
  - Mortalität
  - Ergänzend: Gesamtrate UE
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
  - UE Grad 3-4
  - Therapieabbrüche aufgrund von UE
  - UE von Interesse: Spezifische UE werden zum einen anhand der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit ausgewählt. Zum anderen werden spezifische UE ausgewählt, die für das Krankheitsbild oder die in den Studien eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

Datenquellen

Die Identifizierung der für die Nutzenbewertung geeigneten Studien erfolgte über firmeninterne Informationsquellen der Gilead Sciences GmbH, eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials sowie eine Studienregisterrecherche in den Portalen clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP).

Als Datenquellen dienen, sofern verfügbar, Studienberichte inklusive Appendizes und zusätzlich post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen der relevanten Studien. Datenquellen für Studien, die ausschließlich über die bibliografische Literaturrecherche oder die systematische Studienregistersuche identifiziert werden, sind Publikationen und Registereinträge.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

- Population:
  - Therapienaive erwachsene Patienten mit CHB
  - Therapieerfahrene erwachsene Patienten mit CHB
  - Therapienaive jugendliche Patienten (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit CHB
  - Therapieerfahrene jugendliche Patienten (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit CHB

- Intervention: Einmal täglich 25 mg TAF
- Vergleichstherapie:
  - Therapienaive erwachsene Patienten: (an Polyethylenglykol gekoppeltes) Interferon-alfa ([PEG]-IFN-alfa) oder Tenofovirdisoproxil (TDF) oder Entecavir (ETV)
  - Therapieerfahrene erwachsene Patienten: Individuelle antivirale Therapie (Operationalisierung abhängig vom Vorliegen einer Umstellungsindikation des untersuchten Patientenkollektivs, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1)
  - Therapienaive jugendliche Patienten: TDF oder ETV
  - Therapieerfahrene jugendliche Patienten: TDF
- Endpunkte: Virologisches Ansprechen, Biochemisches Ansprechen, Serologisches Ansprechen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
- Studientyp: RCT
- Studiendauer: ≥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

Erwachsene Patienten

Therapienaive erwachsene Patienten

Zur Bewertung des Zusatznutzens für therapienaive erwachsene Patienten wurden vier RCT identifiziert, die TAF mit TDF, einer der vom G-BA festgelegten zVT-Alternativen, direkt vergleichen (Studien GS-US-320-0108, GS-US-320-0108 China-Kohorte, GS-US-320-0110 und GS-US-320-0110 China-Kohorte). Aus den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden zu allen relevanten Endpunkten Ergebnisse zum Datenschnitt Woche 96 für die Gesamtpopulation und getrennt nach Subgruppen vorgelegt.

Im Folgenden (Tabelle 4-2) 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.

Tabelle 4-2: Gegenüberstellung von Zusatznutzen und geringerem Nutzen durch TAF im Vergleich zur zVT (TDF) bei therapienaiven erwachsenen Patienten mit CHB-Infektion

Zusatznutzen durch TAF im Vergleich zur zVT	**Geringerer Nutzen durch TAF im Vergleich zur zVT**
Wirksamkeit	
• **Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD)** Gesamt: RR: 1,35 [1,18; 1,55], p<0,0001	
Unerwünschte Ereignisse	
• **Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT, häufige UE)** HBV-DNA zu Baseline $\geq 10^7$ IU/mL: POR: 0,11 [0,02; 0,52], p=0,0053 • **Cholezystitis (PT, häufige UE)** Gesamt: POR: 0,12 [0,02; 0,78], p=0,0260 • **Appetit vermindert (PT, häufige UE)** HBeAg-Status zu Baseline: negativ: POR: 0,08 [0,02; 0,34], p=0,0008 • **Cholezystitis (PT, häufige SUE)** Gesamt: POR: 0,05 [0,00; 0,90], p=0,0421	

Zusatznutzen durch TAF im Vergleich zur zVT	Geringerer Nutzen durch TAF im Vergleich zur zVT
• **Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, häufige SUE)** HBeAg-Status zu Baseline: negativ: POR: 0,23 [0,06; 0,83], p=0,0248 • **Nierenerkrankungen** ***Veränderung $eGFR_{CG}$*** Gesamt: MD: 4,29 [2,58; 6,01], p<0,0001 ***Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$*** Gesamt: MD: 1,63 [0,52; 2,74], p<0,0001 • **Veränderungen der Knochendichte/Frakturen** ***Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte*** Gesamt: MD: 2,18 [1,39; 2,96], p<0,0001 SMD: 0,73 [0,40; 1,06] ***Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule*** Gesamt: MD: 1,89 [1,34; 2,44], p<0,0001 SMD: 0,49 [0,35; 0,63] ***Osteopenie (PT)*** HBeAg-Status zu Baseline: positiv: POR: 0,10 [0,02; 0,53], p=0,0074 • **Lebererkrankungen** ***Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT)*** HBeAg-Status zu Baseline: positiv: POR: 0,05 [0,01; 0,32], p=0,0016	
AASLD=American Association for the Study of Liver Disease, ALT=Alaninaminotransferase, DNA=Desoxyribonukleinsäure, $eGFR_{CG}$=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault, $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$=Kreatinin-basierte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, HLT=High Level Term, IU=Internationale Einheit, MD=Mittelwertdifferenz, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RR=Relatives Risiko, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, SOC=Systemorganklasse, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TAF=Tenofoviralafenamid, UE=Unerwünschtes Ereignis, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie	

In der Population der therapienaiven erwachsenen Patienten zeigen sich deutliche Vorteile der Therapie mit TAF gegenüber TDF, die sowohl die Wirksamkeit als auch das Verträglichkeitsprofil betreffen, und dies ohne Nachteile für TAF im Vergleich zu TDF. Vor allem in den Bereichen, die insbesondere hinsichtlich der jahre- oder lebenslangen Therapie von Patienten mit CHB von besonderer Bedeutung sind, weist TAF deutliche Vorteile auf.

Ein signifikanter Vorteil hinsichtlich der Wirksamkeit zeigt sich dabei bezüglich Biochemisches Ansprechen in der Gesamtpopulation. 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 CHB. Auch die Europäische

Arzneimittelagentur (EMA) empfiehlt die Erhebung der ALT in klinischen Studien. In der aktualisierten Version der European Association for the Study of the Liver (EASL) Leitlinie ist der hohe Stellenwert der ALT-Bestimmung hinsichtlich Therapieentscheidung, Therapieüberwachung und Erreichen des Therapieerfolgs zu entnehmen. Hinsichtlich der weiteren Wirksamkeitsparameter Virologisches und Serologisches Ansprechen zeigt TAF gegenüber TDF vergleichbare Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1 und 4.3.1.3.1.3).

Auch hinsichtlich des Verträglichkeitsprofils von TAF im Vergleich zu TDF zeigen sich mehrere signifikante Vorteile. So weist TAF in der Gesamtpopulation Vorteile gegenüber TDF für Cholezystitis (Preferred Term [PT], häufige UE und häufige SUE), Nierenerkrankungen und Veränderungen der Knochendichte/Frakturen auf. Hinzu kommen Vorteile in der Subgruppe der Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $\geq 10^7$ IU/mL für Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT, häufige UE), in der Subgruppe der HBeAg-negativen Patienten zu Baseline für Appetit vermindert (PT, häufige UE) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Systemorganklasse [SOC], häufige SUE) und in der Subgruppe der HBeAg-positiven Patienten für Lebererkrankungen.

Die Nebenwirkungen einer Therapie sind nicht nur direkt patientenrelevant, sondern haben in der antiviralen Therapie – wie aus anderen Infektionskrankheiten bekannt – einen wichtigen Einfluss auf Entscheidungen zum Verbleib auf der Therapie. Dies ist von besonderer Bedeutung, da nur begrenzte Therapieoptionen zur Verfügung stehen, insbesondere eine begrenzte Anzahl an Arzneimitteln mit hoher Resistenzbarriere, wie TAF es aufweist. Wie durch den G-BA bereits in der Beschreibung der zVT für therapieerfahrene Patienten definiert, kann eine Umstellungsindikation allein aufgrund von Nebenwirkungen gegeben sein. Durch ein optimales Verträglichkeitsprofil soll eine mögliche Umstellungsindikation verhindert werden und somit stellt eine optimale Verträglichkeit ein direkt patientenrelevantes Therapieziel dar. Außerdem ist hinsichtlich der CHB 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 zeigt TAF deutliche Vorteile gegenüber TDF.

Ebenso weist TAF im Hinblick auf Nierenerkrankungen Vorteile gegenüber TDF auf. Hinsichtlich Nierenfunktionsstörungen zeigen sich Vorteile bezüglich Veränderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) nach Cockcroft-Gault ($eGFR_{CG}$) sowie Veränderung der kreatinin-basierten eGFR nach CKD-EPI ($eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$). 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 strukturellen Nierenschaden üblicherweise beeinträchtigt ist und sich die meisten anderen Nierenfunktionen bei einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) parallel zur eGFR vermindern. Die u. a. mittels eGFR diagnostizierte CKD ist nicht nur ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD) und eines Nierenversagens, sondern auch für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie für die Gesamtmortalität (siehe Abschnitt 4.5.4). Da die Nierenfunktion per se kontinuierlich und mit steigendem Alter abnimmt[6], beschleunigt jede zusätzliche Beeinträchtigung den Abfall der

Nierenfunktion in den kritischen Bereich <75 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. Da aufgrund der erhöhten Lebenserwartung durch eine erfolgreiche Therapie auch deutlich mehr Komorbiditäten wie Nierenerkrankungen auftreten, sind Vorteile im Bereich der Nierenerkrankungen bei CHB-Patienten von besonderer Bedeutung. Auch Glomerulonephritis und weitere Erkrankungen der Niere werden vermehrt bei CHB berichtet. 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 potentiell nephrotoxisch und mit renalen Nebenwirkungen assoziiert. Verschlechterungen der Nierenfunktion und proximale Tubulopathien (einschließlich Fanconi-Syndrom) sowie nephrogene Diabetes insipidus sind möglich. Es konnte ein Zusammenhang mit dem Auftreten renaler Ereignisse und der Behandlung mit TDF beobachtet werden, d. h. Nierenerkrankungen sind ein Verträglichkeitsparameter, welcher durch eine Therapieumstellung auf TAF eine maßgebliche Verbesserung der Therapie für Patienten mit CHB aufzeigt.

Ein weiterer Vorteil von TAF gegenüber TDF zeigt sich hinsichtlich Veränderungen der Knochendichte/Frakturen. Auch hier weist TAF gegenüber TDF in der Gesamtpopulation ein verbessertes Verträglichkeitsprofil auf. Vorteile konnten sowohl bezüglich Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte und in der Wirbelsäule in der Gesamtpopulation als auch für Osteopenie (PT) in der Population der HBeAg-positiven Patienten gezeigt werden. Die Behandlung mit Nukleos(t)id-Analoga (NA) erfolgt jahre- oder 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 Knochenmineraldichte (BMD) eine besondere Rolle. Eine verstärkte Verminderung dieser wurde unter Behandlung mit TDF beobachtet. Bei Patienten mit Osteoporose und hohem Frakturrisiko sollten alternative Behandlungen in Erwägung gezogen werden. Auch legen aktuelle Daten die Vermutung nahe, dass ein Zusammenhang zwischen niedrigem BMD und Nierenstatus besteht. Folglich spielt die Bedeutung der Knochendichte und deren langfristige Auswirkungen insbesondere unter jahre- oder lebenslanger Therapie für CHB-Patienten eine entscheidende Rolle und wird in Abschnitt 4.5.4 ausführlich beschrieben.

Hinzu kommt ein Vorteil der Behandlung mit TAF gegenüber TDF für Lebererkrankungen in der Population der HBeAg-positiven Patienten. CHB-Patienten haben bereits ohne effektive Therapie ein erhebliches Risiko von 15-40%, eine Zirrhose, eine hepatische Dekompensation und/oder ein HCC zu entwickeln. Patienten mit dekompensierter Zirrhose oder HCC haben ohne erfolgreiche Lebertransplantation eine hohe Wahrscheinlichkeit zu sterben. Faktoren wie beispielsweise die Entwicklung einer Zirrhose, chronische hepatische nekrotische Inflammation, höheres Alter, männliches Geschlecht, afrikanische Herkunft, Alkoholmissbrauch oder auch chronische Koinfektionen mit anderen Hepatitis-Viren oder dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) aber auch Eigenschaften des HBV (hohe HBV-DNA- und/oder hoher HBsAg-Spiegel, HBV-Genotyp C>B, spezifische Mutationen) können

die Entwicklung einer Zirrhose bei therapienaiven Patienten beeinflussen. Aber auch nach einer effektiven Therapie kann sich eine HCC entwickeln. Es hat sich gezeigt, dass eine Langzeittherapie mit beispielsweise TDF sowohl das Fortschreiten einer Lebererkrankung aufhält, als auch zu einer signifikanten Verbesserung der histologischen nekrotischen Inflammation und Fibrose führen kann, oft mit einer Rückbildung der nachgewiesenen Zirrhose. Darüber hinaus verbessern oder verschwinden sogar Komplikationen einer vorbestehenden dekompensierten Zirrhose, insbesondere in einem frühen Stadium der Dekompensation, wodurch die Notwendigkeit einer Lebertransplantation dramatisch reduziert werden kann. Der beobachtete Vorteil von TAF gegenüber TDF bei Lebererkrankungen, untersucht anhand des High Level Terms [HLT] Hepatische Fibrose und Zirrhose, gibt Anlass zur Annahme, dass die unter einer TDF-Behandlung berichteten Vorteile unter einer Behandlung mit TAF signifikant stärker hervortreten könnten. Neben dem Hauptziel der CHB-Therapie, der Verlängerung des Überlebens sowie der Verbesserung der Lebensqualität und Verhinderung der Krankheitsprogression und folglich der HCC-Entwicklung stellt die Regression einer etablierten fortgeschrittenen Fibrose oder Zirrhose ein direkt patientenrelevantes Therapieziel dar.

Therapieerfahrene erwachsene Patienten

Die für therapienaive erwachsene Patienten identifizierten RCT schließen ebenfalls therapieerfahrene erwachsene Patienten ein, sodass diese Studien grundsätzlich auch als zur Bewertung des Zusatznutzens von TAF bei therapieerfahrenen Patienten relevant zu betrachten sind. Gemäß Festlegung des G-BA ist die zVT bei therapieerfahrenen erwachsenen Patienten eine patientenindividuelle antivirale Therapie. Aus dem Wortlaut der zVT folgt, dass sich eine individuelle antivirale Therapie aus Vorbehandlung und Umstellungsindikation ergibt. Um die Therapie der Vorgabe folgend zu individualisieren, sind therapieerfahrene Patienten mit einer Umstellungsindikation also auf eine entsprechend der patientenindividuellen Voraussetzungen zu bestimmende Therapie umzustellen. Dies impliziert auch, dass für therapieerfahrene Patienten, bei denen keine Umstellungsindikation vorliegt, die zVT - eine individuelle antivirale Therapie - der Fortführung der bestehenden Therapie entspricht. Zur Überprüfung der adäquaten Umsetzung der zVT in den vorliegenden Studien muss demnach zwischen Patienten, die nicht mit TDF vorbehandelt waren und solchen, die bereits vor Studieneinschluss eine Therapie mit TDF erhalten haben, unterschieden werden. Für nicht mit TDF vorbehandelte Patienten ist der Einschluss in eine Studie zum Vergleich von TAF und TDF gleichbedeutend mit einem Substanzwechsel, weshalb bei diesen Patienten generell davon auszugehen ist, dass die Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes nicht optimal versorgt waren, also eine Umstellungsindikation vorlag und die zVT entsprechend die Umstellung auf eine patientenindividuelle antivirale Therapie ist. Ein weiterer Hinweis hierauf ist das Einschlusskriterium der Studien zur Viruslast zum Screening (HBV-DNA>$2x10^4$ IU/mL), welches unter Umständen auf eine Umstellungsindikation hindeuten kann. Von einem virologischen Versagen ist allerdings erst auszugehen, wenn die Viruslast über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten nicht um mehr als $1_{log}10$ IU/ml abnimmt und über der Nachweisgrenze liegt. Da die Viruslast jedoch nicht über einen längeren Zeitraum vor Studienbeginn erfasst wurde, kann keine Aussage getroffen werden, wie viele Patienten zum Studieneinschluss ein virologisches Versagen

aufwiesen. Unter Betrachtung der Leitlinienempfehlungen kann davon ausgegangen werden, dass für den Großteil der nicht mit TDF vorbehandelten Patienten eine Umstellung auf TDF die optimale Therapieoption darstellt. Nichtsdestotrotz kann in den Studien nicht nachvollzogen werden, ob die Umstellung auf eine Therapie mit TDF eine patientenindividuelle Entscheidung war.

Bei den Patienten, die bereits vor Einschluss in die Studie mit TDF vorbehandelt wurden, ist davon auszugehen, dass keine Umstellungsindikation vorlag, die einen Wechsel der Therapie medizinisch notwendig gemacht hätte. Andernfalls wäre ein Einschluss in die Studie aus klinischer und ethischer Sicht nicht vertretbar gewesen. Es kann angenommen werden, dass für diese Patienten die bestehende Therapie bereits adäquat individualisiert war. Aufgrund der Voraussetzung, dass zum Screening eine HBV-DNA>$2x10^4$ IU/mL vorliegen musste und entsprechend ein virologisches Versagen nicht ausgeschlossen werden kann, verbleibt jedoch auch hier eine Unsicherheit hinsichtlich des Vorliegens einer Umstellungsindikation. Eine abschließende Beurteilung der adäquaten Umsetzung der patientenindividuellen Therapie für therapieerfahrene erwachsene Patienten in den identifizierten Studien ist somit nicht möglich, weswegen die Studien für therapieerfahrene erwachsene Patienten als **nicht nutzenbewertungsrelevant** bewertet werden. Aus Gründen der Transparenz und Vollständigkeit werden die Ergebnisse für therapieerfahrene erwachsene Patienten daher zwar vollumfänglich dargestellt, jedoch nicht in der Zusatznutzenableitung berücksichtigt.

Jugendliche Patienten (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)

Therapienaive jugendliche Patienten

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

Therapieerfahrene jugendliche Patienten

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Erwachsene Patienten

Therapienaive erwachsene Patienten

In der Gesamtschau erweist sich eine Therapie mit TAF als wirksam und sehr gut verträglich. Es zeigen sich in der Teilpopulation der therapienaiven Patienten durch den Vergleich mit der zVT TDF ausschließlich Vorteile für TAF – sowohl im Hinblick auf die Wirksamkeit als auch hinsichtlich des Verträglichkeitsprofils. Mit TAF wird eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens insbesondere in Hinblick auf das verbesserte Verträglichkeitsprofil gegenüber TDF erreicht. Signifikante und relevante Unterschiede zuungunsten von TAF gegenüber TDF zeigen sich dabei nicht. Vor dem Hintergrund einer jahre- oder lebenslangen Therapie bei unter Umständen renal und ossär per se

kompromittierten CHB-Patienten, die zudem ein erhöhtes Risiko für Hepatische Fibrose und Zirrhose aufweisen, stellt das verbesserte Verträglichkeitsprofil einen großen Fortschritt in der antiviralen Therapie der CHB dar.

Im Detail zeigt sich für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, American Association for the Study of Liver Disease [AASLD]) ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Gesamtpopulation. Hinsichtlich häufiger UE zeigt sich bei Cholezystitis (PT) ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Gesamtpopulation, dies spiegelt sich ebenfalls in den häufigen SUE wider: Hier zeigt sich ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen in der Gesamtpopulation. Ein weiterer Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen kann hinsichtlich häufiger UE bei Gastroösophageale Refluxerkankung (PT) für die Subgruppe der Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $\geq 10^7$ IU/mL gezeigt werden. Des Weiteren besteht bei Appetit vermindert (PT) ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Subgruppe der HBeAg-negativen Patienten. In der Kategorie der häufigen SUE kann zudem für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Subgruppe der HBeAg-negativen Patienten gezeigt werden. Für die Gesamtpopulation besteht zudem ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Nierenerkrankungen. Für Veränderungen der Knochendichte/Frakturen in der Subgruppe der HBeAg-negativen zeigt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und in der Subgruppe der HBeAg-positiven Patienten ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. In der Subgruppe der HBeAg-positiven Patienten besteht ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Lebererkrankungen. Dieser zeigt sich im HLT Hepatische Fibrose und Zirrhose; beide Erkrankungen stellen in der Indikation CHB überaus wichtige klinische Endpunkte dar.

Hinsichtlich einem der wichtigsten Ziele der antiviralen Therapie, der Verhinderung des Fortschreitens der Erkrankung durch dauerhafte Suppression der HBV-DNA sowie der damit einhergehenden ALT-Normalisierung (Virologisches bzw. Biochemisches Ansprechen), weist TAF gegenüber der zVT eine vergleichbare, bzw. sogar verbesserte Wirksamkeit auf und stellt somit eine relevante neue Therapieoption für Patienten mit CHB dar. Im Hinblick auf das Nebenwirkungsprofil zeigen sich Vorteile bei häufigen UE und häufigen SUE, sowie Vorteile in den Kategorien Nierenerkrankungen, Veränderungen der Knochendichte/Frakturen und Lebererkrankungen. Letztere sind spezifische UE, die für das Krankheitsbild (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1 der vorliegenden Nutzenbewertung sowie Abschnitt 4.5.4), das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) bzw. die zVT von besonderer Bedeutung sind. TAF zeigt hier bei vergleichbarer Wirksamkeit deutliche Vorteile gegenüber TDF und stellt somit eine wichtige Therapieoption dar. Auch Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance (CrCl) von ≥15 mL/min können TAF ohne Dosisanpassung einnehmen. Hingegen soll TDF bei erwachsenen Patienten mit Nierenfunktionsstörung nur eingesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen der Behandlung das mögliche Risiko überwiegt. Lebererkrankungen spielen bei CHB-Patienten eine entscheidende Rolle, da diese Patienten per se ein erhöhtes Risiko für Hepatische Fibrose und Zirrhose aufweisen. Insgesamt erweist sich eine Therapie mit TAF als sehr gut verträglich und es zeigen sich deutliche Vorteile hinsichtlich des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer Verringerung und relevanten

Vermeidung von SUE und UE. TAF weist eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens insbesondere in Hinblick auf das verbesserte Verträglichkeitsprofil gegenüber TDF auf. Vor dem Hintergrund einer jahre- oder lebenslangen Therapie für TAF in der Gesamtpopulation der therapienaiven erwachsenen Population wird insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Therapieerfahrene erwachsene Patienten

Da keine nutzenbewertungsrelevanten Studien zu therapieerfahrenen erwachsenen Patienten vorliegen, wird keine Zusatznutzenaussage getroffen.

Jugendliche Patienten (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)

Therapienaive jugendliche Patienten

Da keine nutzenbewertungsrelevanten Studien zu therapienaiven jugendlichen Patienten vorliegen, wird keine Zusatznutzenaussage getroffen.

Therapieerfahrene jugendliche Patienten

Da keine nutzenbewertungsrelevanten Studien zu therapieerfahrenen jugendlichen Patienten vorliegen, wird keine Zusatznutzenaussage getroffen.

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 Zusatznutzens des Nukleotid-Analogon TAF im Vergleich zur zVT. Gemäß Fachinformation wird TAF bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zur Behandlung der CHB angewendet [1].

Patientenpopulation

Die gemäß Indikation zugelassene Patientenpopulation umfasst Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit CHB. Dies umfasst alle Patienten, bei denen im Abstand von mindestens sechs Monaten das HBsAg nachweisbar ist.

Diese beiden nutzenbewertungsrelevanten Patientenpopulationen werden jeweils nach ihrem Therapiestatus unterschieden.

Es ergeben sich somit vier Teilpopulationen:

1.) Therapienaive erwachsene Patienten
2.) Therapieerfahrene erwachsene Patienten

3.) Therapienaive jugendliche Patienten (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)

4.) Therapieerfahrene jugendliche Patienten (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die Monotherapie mit TAF in der Dosierung 25 mg. TAF wird einmal täglich als Filmtablette zusammen mit einer Mahlzeit oral eingenommen [1].

Vergleichstherapie

Als zVT für die vier zu bewertenden Teilpopulationen wurden vom G-BA folgende Therapien festgelegt (G-BA-Beratungsgespräch vom 26. April 2018, Niederschrift vom 12. Juni 2018) [2]:

- Therapienaive erwachsene Patienten mit CHB:

  (PEG-)IFN-alfa oder TDF oder ETV

- Therapieerfahrene erwachsene Patienten mit CHB:

  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

- Therapienaive jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit CHB:

  TDF oder ETV

- Therapieerfahrene jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit CHB:

  TDF

Gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet werden die jugendlichen Teilpopulationen begrenzt auf Patienten ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg.

Aus dem Wortlaut der zVT folgt, dass sich eine individuelle antivirale Therapie aus Vorbehandlung und Umstellungsindikation ergibt – um die Therapie der Vorgabe folgend zu individualisieren, sind therapieerfahrene Patienten mit einer Umstellungsindikation also auf eine entsprechend der patientenindividuellen Voraussetzungen zu bestimmende Wechseloption umzustellen. Eine Umstellungsindikation ist dabei definiert als „insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen“.

Im Umkehrschluss ist bei therapieerfahrenen Patienten, bei denen keine Umstellungsindikation vorliegt, eine Umstellung zur Therapieindividualisierung also medizinisch nicht notwendig – folglich entspricht in diesem Fall die unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie einer individuellen antiviralen Therapie und damit der festgelegten zVT.

Der vom G-BA festgelegten zVT wird für alle vier Teilpopulationen gefolgt.

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)
  - Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung)
  - Serologisches Ansprechen (HBeAg-/HBsAg-Verlust und Serokonversion)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität z. B. anhand des SF-36 oder EQ-5D
- UE:
  - Mortalität
  - Ergänzend: Gesamtrate UE
  - SUE
  - UE Grad 3-4
  - Therapieabbrüche aufgrund von UE
  - UE von Interesse: Spezifische UE werden zum einen anhand der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit ausgewählt. Zum anderen werden spezifische UE ausgewählt, die für das Krankheitsbild oder die in den Studien eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

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:

Tabelle 4-3: Übersicht der Selektionskriterien für Studien zu TAF im Vergleich mit der zVT bei therapienaiven und therapieerfahrenen erwachsenen Patienten

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Population	• Therapienaive erwachsene Patienten mit CHB • Therapieerfahrene erwachsene Patienten mit CHB	1	• Patienten mit ausschließlich anderen Infektionen oder Erkrankungen • Gesunde Personen • Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren	1
Intervention	Einmal täglich 25 mg TAF	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungen	2
Vergleichstherapie	• Therapienaive erwachsene Patienten: (PEG)-IFN-alfa oder TDF oder ETV • Therapieerfahrene erwachsene Patienten : Patentenindividuelle 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	3	Andere Vergleichstherapie oder von der jeweilig zugelassenen Dosierung abweichende Dosierungen	3
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: • Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ) • Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung) • Serologisches Ansprechen (HBeAg-/HBsAg-Verlust und Serokonversion) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • UE	4	Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet	4

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Studientyp	RCT	5	Nicht-randomisierte oder nicht-kontrollierte Studien (Beobachtungsstudien, nicht-interventionelle Studien, einarmige Studien, nicht-vergleichende Studien, nicht-randomisierte vergleichende Studien)	5
Studiendauer	≥48 Wochen	6	<48 Wochen	6
Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	7	• Review-Artikel • Case Reports • Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts) • Studienregistereintrag ohne verfügbare Ergebnisse • Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden[a]	7

a: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.

ALT=Alaninaminotransferase, CHB=Chronische Hepatitis B, CONSORT=Consolidated Standards of Reporting Trials, DNA=Desoxyribonukleinsäure, ETV=Entecavir, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBsAg=Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, IFN=Interferon, LLOQ=Untere Quantifizierungsgrenze, PEG=Polyethylenglykol, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, UE=Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-4: Übersicht der Selektionskriterien für Studien zu TAF im Vergleich mit der zVT bei therapienaiven und therapieerfahrenen jugendlichen Patienten (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Population	• Therapienaive jugendliche Patienten (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit CHB • Therapieerfahrene jugendliche Patienten (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit CHB	1	• Patienten mit ausschließlich anderen Infektionen oder Erkrankungen • Gesunde Personen • Kinder unter 12 Jahren und Erwachsene ab 18 Jahren • Körpergewicht unter 35 kg	1
Intervention	Einmal täglich 25 mg TAF	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungen	2

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Vergleichstherapie	• Therapienaive jugendliche Patienten (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg): TDF oder ETV • Therapieerfahrene jugendliche Patienten (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg): TDF	3	Andere Vergleichstherapie oder von der jeweilig zugelassenen Dosierung abweichende Dosierungen	3
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: • Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ) • Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung) • Serologisches Ansprechen (HBeAg-/HBsAg-Verlust und Serokonversion) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • UE	4	Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet	4
Studientyp	RCT	5	Nicht-randomisierte oder nicht-kontrollierte Studien (Beobachtungsstudien, nicht-interventionelle Studien, einarmige Studien, nicht-vergleichende Studien, nicht-randomisierte vergleichende Studien)	5
Studiendauer	≥48 Wochen	6	<48 Wochen	6
Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	7	• Review-Artikel • Case Reports • Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts) • Studienregistereintrag ohne verfügbare Ergebnisse • Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden[a]	7

a: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.

ALT=Alaninaminotransferase, CHB=Chronische Hepatitis B, CONSORT=Consolidated Standards of Reporting Trials, DNA=Desoxyribonukleinsäure, ETV=Entecavir, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBsAg=Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, LLOQ=Untere Quantifizierungsgrenze, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, UE=Unerwünschtes Ereignis

Begründung der Wahl der Einschlusskriterien für Studien mit dem zbAM

Population

Die definierte Population ergibt sich aus dem Wortlaut der Zulassung für TAF. Gemäß Label wird TAF bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zur Behandlung der CHB angewendet [1].

Entsprechend dem G-BA Beratungsgespräch zur zVT vom 26. April 2018 [2] werden die Teilpopulationen der therapienaiven und der therapieerfahrenen Patienten separat betrachtet. Diese Unterscheidung bezieht sich sowohl auf die erwachsene als auch auf die jugendliche Teilpopulation.

Intervention

Gemäß Verfahrensordnung (VerfO) hat die frühe Nutzenbewertung auf der Basis der Zulassung zu erfolgen. Diese Forderung beinhaltet die zulassungskonforme Gabe des zbAM in Bezug auf Dosierung und Anwendungsmodalitäten. Die Intervention ergibt sich aus dem zbAM TAF, das laut Fachinformation, unabhängig von der Teilpopulation, einmal täglich in einer Dosis von 25 mg zusammen mit einer Mahlzeit oral eingenommen wird.

Vergleichstherapie

Das Kriterium der Vergleichstherapie ergibt sich gemäß Festlegung des G-BA vom 26. April 2018 [2] und unterscheidet dabei die folgenden Teilpopulationen:

- Therapienaive erwachsene Patienten: (PEG-)IFN-alfa oder TDF oder ETV
- Therapieerfahrene erwachsene Patienten: Eine patientenindividuelle antivirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen
- Therapienaive jugendliche Patienten (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg): TDF oder ETV
- Therapieerfahrene jugendliche Patienten (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg): TDF

Gilead Sciences (nachfolgend als Gilead bezeichnet) folgt bei der zVT den Festlegungen des G-BA im Beratungsgespräch [2].

Endpunkte

Das Kriterium der Endpunkte ergibt sich aus 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 wie in Abschnitt 4.2.1 definiert [3].

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 CHB, die mindestens ein Jahr empfiehlt, um eine adäquate Bewertung der klinischen Unterlegenheit eines Medikaments zu gewährleisten – auch wenn sich eine Überlegenheit möglicherweise schon bereits nach sechs Monaten zeigen könnte [3]. Dies gilt sowohl für therapienaive als auch für therapieerfahrene Patienten.

Publikationstyp

Zur Bewertung der Ergebnisse einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dazu ist das Vorliegen eines Studienberichts, einer Vollpublikation oder zumindest eines ausführlichen Ergebnisberichts in Studienregistern erforderlich.

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 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 zbAM 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 (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, 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 (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der Weltgesundheitsorganisation [WHO]: apps.who.int/trialsearch) durchgeführt. Es wird nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien mit dem zbAM 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 Rechercheschritte. 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):

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– 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

<u>B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene</u>

– 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 Dossiervorlage. Basis der Bewertung sind Informationen aus den Studienberichten, Studienprotokollen, Analyseplänen und ggf. Registereinträgen 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 [4] 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)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] 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. Nicht-randomisierte Studien werden anhand des Transparent Reporting of Evaluation with Non-Randomized Design (TREND)-Statements beschrieben.

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

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] 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.
[3] 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.

Relevante demografische Charakteristika zu Baseline 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 NA
- Antivirale Vorbehandlung mit IFN
- Zirrhose und
- FibroTest Score zu Baseline

beschrieben. Darüber hinaus werden die $eGFR_{CG}$ und $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ 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 Endpunkte werden als patientenrelevant betrachtet und entsprechend in die Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Wirksamkeit:
  - Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ)
  - Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung)

  - Serologisches Ansprechen anhand
    - HBeAg-Verlust
    - Serokonversion (Antikörpern gegen HBeAg [anti-Hbe])
    - HBsAg-Verlust
    - Serokonversion (Antikörpern gegen HBsAg [anti-HBs])
- UE:
  - Mortalität
  - Ergänzend: Gesamtrate UE
  - SUE
  - UE Grad 3-4
  - Therapieabbrüche aufgrund von UE
  - UE von Interesse:

    Spezifische UE für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit wie folgt ausgewählt:
    - UE bei ≥5%[4] der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten
    - SUE bei ≥1% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten
    - UE Grad 3-4 bei ≥1% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten
    - Therapieabbrüche aufgrund von UE bei ≥1% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten

    Zum anderen werden spezifische UE ausgewählt, die für das Krankheitsbild oder die in den Studien eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind:
    - Nierenerkrankungen

[4] Aufgrund der teilweise sehr kleinen Populationsgröße der therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten entspricht oft schon ein Patient mit UE einer Ereignisrate von über 3%. Um Ergebnisse mit einer solch geringen Anzahl an Ereignissen - und entsprechend geringer Aussagekraft der Analyse – auszuschließen, wurde die Grenze der als relevant eingestuften PT auf 5% gesetzt.

- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)
- Nierenversagen und –funktionsstörungen (High Level Term [HLT])
- Nierenfunktionsstörungen anhand der mittleren Veränderung ab Baseline der
  - $eGFR_{CG}$ (mL/min)
  - $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ (mL/min/1,73m^2)
- Strukturelle Nierenschädigung anhand der mittleren Veränderung ab Baseline der
  - Protein/Kreatinin-Ratio im Urin (UPCR) (mg/g)
  - Albumin/Kreatinin-Ratio im Urin (UACR) (mg/g)

▪ Veränderungen der Knochendichte/Frakturen
- Knochenfrakturen (High Level Group Term [HLGT] & standardisierte Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA] Queries [SMQ])
- Osteoporose (PT)
- Osteopenie (PT)
- Prozentuale Veränderung der Knochendichte
  - in der Hüfte
  - in der Wirbelsäule

▪ Lebererkrankungen
- Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT)

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

Für den Fall, dass bei binären Variablen in mindestens einem Behandlungsarm bei ≤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 unausgeglichenen Gruppengrößen in der Studienpopulation (z. B. 2:1 Randomisierung) zu einer verzerrten Schätzung führen [5], dennoch wird auch in diesen Fällen das POR berechnet und primär zur Zusatznutzenableitung herangezogen, sofern sich die Robustheit des Ergebnisses über die Effektschätzer (POR, RR, OR) 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[5] zusätzlich, zur Abschätzung der klinischen Relevanz des Unterschieds, die standardisierte MD (SMD) mittels Hedges‘ g berechnet [7]. Dazu wird die Lage des Konfidenzintervalls (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 [8]. Falls keine validierte Irrelevanzgrenze vorhanden ist, wird die SMD (Hedges‘ g) und die Lage des KI bezogen auf die Irrelevanzgrenze 0,2 betrachtet [7].

Effektschätzer, KI, p-Werte und Heterogenitätsmaße werden, wenn nicht gesondert gekennzeichnet, mittels der im Cochrane Handbook (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 <LLOQ)

Das Hauptziel der antiviralen Therapie ist ein verlängertes Überleben und eine verbesserte Lebensqualität und somit die Notwendigkeit, das Fortschreiten der Erkrankung und damit einhergehend die Entwicklung eines HCC zu verhindern. Das primäre Ziel einer Therapie für CHB-Patienten stellt demnach die dauerhafte Suppression der HBV-Replikation dar. Der HBV-DNA-Spiegel ist seit langem ein anerkannter Marker für die Therapieüberwachung bei der CHB und dessen Erhebung wird daher von nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen [9-14]. Auch die EMA empfiehlt die Erhebung des Virus-DNA-Spiegels in klinischen Studien [3]. Der Endpunkt Virologisches Ansprechen ist klar mit Mortalitäts- und

[5] Die Nierenfunktion erreicht im 2. Lebensjahr ihren Maximalwert von etwa 125 mL/min/1,73m^2 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^2 zu rechnen; der kritische Bereich beginnt bei einer Nierenfunktion von etwa 60 mL/min/1,73m^2 [6]. 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.

Morbiditäts-Endpunkten korreliert. So ist die HBV-DNA u. a. als Prädiktor für die Entwicklung des HCC zu sehen [15], welches die Lebenserwartung beeinträchtigt. Eine hohe Viruslast, gemessen anhand der HBV-DNA, stellt einen Risikofaktor für das Fortschreiten der Erkrankung [11] und insbesondere für das Auftreten einer Zirrhose [9, 12, 14, 16-18] und eines HCC dar [9, 12-15, 18]. Patienten mit einer anhaltend niedrigen Viruslast (und anhaltend normalen Transaminasen) zeigen eine geringe HBV-assoziierte Morbidität und Mortalität. Eine dauerhafte Senkung der Viruslast, d. h. eine HBV-DNA unter der Nachweisgrenze, ist somit direkt patientenrelevant und das Ziel der antiviralen Therapie der CHB [10, 13].

Der Endpunkt Virologisches Ansprechen wird operationalisiert als ein HBV-DNA-Wert <LLOQ bei der letzten Messung im Analysefenster, wobei die LLOQ einem HBV-DNA-Wert von 29 IU/mL entspricht. Nichtansprechen wird operationalisiert als ein HBV-DNA-Wert ≥29 IU/mL bei der letzten Messung im Analysefenster, Therapieabbruch oder fehlenden Daten zum HBV-DNA-Wert.

Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung)

Ebenso wie die HBV-DNA sind ALT-Werte nicht nur von entscheidender Bedeutung für die Einteilung eines Patienten in die Phasen der CHB (siehe Modul 3 der vorliegenden Nutzenbewertung, Abschnitt 3.2.1) sondern werden auch zur Überwachung des Therapieerfolges verwendet. Biochemisches Ansprechen ist als Marker etabliert [9-11, 14] und stellt an sich ein wichtiges Therapieziel dar. Die Veränderung des ALT-Serumspiegels korreliert mit dem Auftreten einer Zirrhose und eines HCC [12, 15, 18]. Sie gilt als Marker für histologisch nachweisbare entzündliche Prozesse [9]. Bei Veränderung des ALT-Serumspiegels spricht man von einem Risikofaktor für ein HCC [19] sowie erhöhter Mortalität durch HCC und andere Lebererkrankungen [20], weshalb die ALT-Normalisierung als direkt patientenrelevant angesehen wird. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen ebenfalls eine regelmäßige Überwachung der ALT während der Therapie [10, 11, 13, 14, 18]. Die aktualisierte EASL Leitlinie definiert Biochemisches Ansprechen explizit als einen wichtigen Endpunkt der Therapie [13]. Auch die EMA empfiehlt die Erhebung der ALT in klinischen Studien [3].

Der Endpunkt Biochemisches Ansprechen wird operationalisiert als der Anteil der Patienten mit Normalisierung des ALT-Wertes innerhalb des Zeitraums bis zum vorliegenden Datenschnitt, zum einen nach dem Normbereich des Zentrallabors, zum anderen nach den Kriterien der AASLD Leitlinie [18].

Serologisches Ansprechen (HBeAg-/HBsAg-Verlust und Serokonversion)

Das HBeAg ist als prognostischer Marker etabliert und kennzeichnet das Ausmaß und den Verlauf der viralen Replikation [21]. Eine Serokonversion bei HBeAg-positiven Patienten, d. h. der Nachweis von 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

[10] und ist somit mit verbesserten Überlebenschancen und einer geringeren Morbidität assoziiert [17]. Anti-HBe ist demnach ein Marker für die immunologische Kontrolle der Infektion und ein Absetzen der Therapie kann in Erwägung gezogen werden. Ob es sich dabei um eine dauerhafte Kontrolle handelt, kann erst nach Beendigung der Therapie festgestellt werden [11]. Alternativ wird inzwischen auch die Weiterführung der NA-Therapie bis zum HBsAg-Verlust empfohlen [13].

Das HBsAg zeigt die Persistenz der Hepatitis-B-Erkrankung an und definiert den Begriff CHB (6 Monate HBsAg-positiv). Eine klinische Ausheilung der CHB (spontan oder unter Therapie) geht mit einem HBsAg-Verlust und/oder Serokonversion zu anti-HBs einher und wird demzufolge als der optimale Endpunkt erachtet [10, 11, 13]. Dies ist jedoch lediglich in 1-3% der Erkrankten pro Jahr der Fall [13]. Von einer schützenden Immunität geht man aus, wenn das anti-HBs über einen Wert von 10 IU/L ansteigt [10].

In den Leitlinien werden regelmäßige Tests auf HBeAg/HBsAg bzw. anti-HBe/anti-HBs empfohlen [10, 13]. Auch die EMA empfiehlt in klinischen Studien den Test auf HBeAg-Verlust sowie HBsAg-Verlust und Serokonversion, letztere wertet sie als vollständiges Ansprechen [3]. Bei Erreichen des HBsAg-Verlustes (mit oder ohne Serokonversion) ist ein Absetzen der antiviralen Therapie möglich [13], weshalb dieser einen direkt patientenrelevanten Endpunkt darstellt.

Der Endpunkt Serologisches Ansprechen anhand des HBsAg-Verlusts oder Serokonversion wird als Anteil der Patienten mit HBsAg-Verlust oder Serokonversion (anti-HBs) operationalisiert. Analog wird Serologisches Ansprechen anhand des HBeAg-Verlusts und Serokonversion operationalisiert als Anteil der Patienten mit HBeAg-Verlust oder Serokonversion (anti-HBe).

Unerwünschte Ereignisse

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

Neben Wirksamkeitsparametern werden entsprechend auch UE als Endpunkte in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Relevante Ereignisse sind Mortalität, SUE, UE Grad 3-4, Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie bestimmte UE, die in Zusammenhang mit Intervention, zVT oder Krankheitsbild von Interesse sind; ergänzend wird die Gesamtrate UE dargestellt. Es wird 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.

Als UE von Interesse werden grundsätzlich alle häufigen UE definiert, die bei mindestens 5% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm auftraten (und zugehörige SOC) und häufige SUE, UE Grad 3-4 sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE, die bei

mindestens 1% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm auftraten (und zugehörige SOC). Um statistisch aussagekräftige Analysen durchzuführen, wird die Auswahl der häufigen UE auf solche beschränkt, die über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten beobachtet wurden. Des Weiteren werden auf Basis der Fachinformationen sowie weiterer verfügbarer klinischer Evidenz UE selektiert, die in Zusammenhang mit TAF bzw. der zVT bei therapienaiven Patienten (TDF), respektive therapieerfahrenen Patienten (individuelle antivirale Therapie) von Interesse sind. Darüber hinaus werden spezifische UE ausgewählt, die für das Krankheitsbild von besonderer Bedeutung sind. Diese UE, die im Zusammenhang mit TAF, der zVT oder dem Krankheitsbild von 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 [22, 23].

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

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

Erhöhter Kreatininwert, Nierenversagen und proximale renale Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom) konnten unter oraler antiviraler Therapie beobachtet werden [22-24].

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 [25]. 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 [10]. 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 [6]. 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 ($eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$). Die $eGFR_{CG}$ wird primär berichtet; die $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ 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 strukturellen Nierenschaden üblicherweise beeinträchtigt ist und sich die meisten anderen Nierenfunktionen bei einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) parallel zur eGFR vermindern [6]; eine GFR von <60 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 eine ESRD, kardiovaskuläre Erkrankungen sowie für die Gesamtmortalität [26]. 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 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 mL/min/1,73m^2 fällt, respektive die UACR auf mehr als 10 mg/g ansteigt [6].

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 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beschreibt Patientenrelevanz in der Nutzenbewertung zu Belatacept im gleichen Themenkontext wie folgt [27]: „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[6], beschleunigt jede zusätzliche Beeinträchtigung den Abfall der Nierenfunktion in den kritischen Bereich <75 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 Veränderung der eGFR als patientenrelevant einzustufen.

Strukturelle Nierenschädigung (UPCR und UACR)

Entsprechend der Empfehlungen von Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) sollten neben der Nierenfunktion auch immer strukturelle Nierenschädigungen erfasst werden [6]; diese stellen neben der Nierenfunktion das zweite Kriterium für das Vorliegen einer CKD dar. Strukturelle Veränderungen werden dabei zumeist über Marker und nicht über Biopsien nachgewiesen, wobei die Art des Markers häufig Rückschlüsse auf die Art der Nierenschädigung ermöglicht. Der primäre Marker für eine strukturelle Veränderung der

[6] 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 mL/min/1,73m^2 pro Jahr [6].

Niere ist die Proteinurie, sekundäre Marker für eine Nierenschädigung sind neben anderen die Veränderung des Urinsediments sowie Elektrolyt- und andere Veränderungen aufgrund tubulärer Störungen.

Als Marker für eine Proteinurie werden hauptsächlich die UPCR, respektive die UACR erfasst. Nach KDIGO stellt die Albuminurie den primär empfohlenen Marker dar, da es spezifischer und empfindlicher für die Bewertung der Permeabilität des Glomerulums ist [6, 28]. Ursachen für eine übermäßige Proteinausscheidung können eine erhöhte glomeruläre Permeabilität (insbesondere bei den hochmolekularen Albuminen), verminderte tubuläre Rückresorption (insbesondere bei niedermolekularen Proteinen) oder Protein-Überproduktion sein. Albuminurie, tubuläre Proteinurie und tubuläre Zellbestandteile im Urin sind pathognomonisch für eine Nierenschädigung. Während bei der UPCR alle sezernierten Proteine erfasst werden, beschreibt die UACR die Ausscheidung der hochmolekularen Protein-Teilfraktion der Albumine.

Entsprechend in Abschnitt 4.5.4 beschrieben, ist, wie die GFR, auch die Proteinurie ein valider Surrogatparameter für unterschiedliche klinische Endpunkte wie ESRD, kardiovaskuläre Erkrankungen und Gesamtmortalität [26]. Die KDIGO zieht einen Wert von ≥30 mg/g für die UACR für die Definition einer CKD heran; eine Kölner Arbeitsgruppe hat eine UACR ≥20 mg/g als moderat erhöht definiert (wobei 41% der behandelten Patienten eine tubuläre Proteinurie aufwiesen und eine Assoziation mit TDF [„current and any“] bestand) [29]. Eine Kohorten-Meta-Analyse aus der Normalbevölkerung geht bereits bei einer UACR von ≥10 mg/g von einer erhöhten Mortalität aus, so dass bereits dieser Wert als klinisch relevant eingestuft werden kann [26].

Ebenso wie die GFR ist auch die Proteinurie als patientenrelevant einzustufen; dies ebenfalls vor allem auch vor dem Hintergrund, dass eine Nierenschädigung patientenrelevante Maßnahmen erforderlich machen kann und demnach eine belastende Information für den Patienten darstellt.

Veränderungen der Knochendichte/Frakturen

Aufgrund des Zusammenhangs zwischen Knochenfrakturen, Osteopenie/Osteoporose und dem besonderen Interesse im Rahmen der CHB-Therapie, insbesondere unter TDF-Behandlung [22, 23], wurden diese Ereignisse in den Studien zu TAF umfassend monitoriert und werden hier als relevant eingeschätzt. Die Relevanz von nicht-klinischen Endpunkten zu Veränderungen der Knochendichte/Frakturen wird im Folgenden beschrieben.

Der Knochenstoffwechsel, respektive BMD, ist insbesondere bei chronisch HBV-Erkrankten besonders relevant, da CHB-Patienten eine erniedrigte BMD aufweisen [30]. Byrne et al. zeigen in einer Kohortenstudie mit 18.796 unbehandelten CHB-Erkrankten, 7.777 behandelten CHB-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 und Lendenwirbelsäule, oder auch mit Laserunterstützung an der Ferse). Inzwischen kann auch die gesamte Knochenmasse analysiert werden [31-33].

Aufgrund der verminderten Knochendichte und dem erhöhten Frakturrisiko bei HBV-Infizierten einerseits und der Bedeutung der Knochendichtemessung zur frühen Osteoporose-Diagnose andererseits werden Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte und in der Wirbelsäule als valide Surrogatparameter für den patientenrelevanten Endpunkt Veränderung der Knochendichte/Frakturen erachtet.

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

Lebererkrankungen

Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT)

Ohne effektive Therapie besteht für CHB-Patienten ein erhebliches Risiko von 15-40%, eine Zirrhose, eine hepatische Dekompensation und/oder ein HCC zu entwickeln. Patienten mit dekompensierter Zirrhose oder HCC haben ohne erfolgreiche Lebertransplantation eine hohes Risiko zu versterben [11, 34]. Faktoren wie beispielsweise die Entwicklung einer Zirrhose, chronische hepatische nekrotische Inflammation, höheres Alter, männliches Geschlecht, afrikanische Herkunft, Alkoholmissbrauch oder auch chronische Koinfektionen mit anderen Hepatitis-Viren oder HIV aber auch Eigenschaften des HBV (hohe HBV-DNA- und/oder HBsAg-Spiegel, HBV-Genotyp C>B, spezifische Mutationen) können die Entwicklung einer Zirrhose bei therapienaiven Patienten beeinflussen [13]. So haben Studien bei CHB-Patienten gezeigt, dass eine hohe Viruslast im Blut ein entscheidender und unabhängiger Risikofaktor für die Progression der Erkrankung, für die Entwicklung einer Leberzirrhose sowie für die Entstehung eines HCC ist [10].

Aber auch nach einer effektiven Therapie kann sich ein HCC entwickeln und stellt daher auch für therapieerfahrene CHB-Patienten derzeit ein großes Risiko dar [13]. Es hat sich gezeigt, dass eine Langzeittherapie mit ETV oder TDF sowohl das Fortschreiten einer Lebererkrankung aufhält, als auch zu einer signifikanten Verbesserung der histologischen nekrotischen Inflammation und Fibrose führen kann, oft mit einer Rückbildung der nachgewiesenen Zirrhose. Darüber hinaus verbessern sich – oder verschwinden sogar – Komplikationen einer vorbestehenden dekompensierten Zirrhose, insbesondere in einem frühen Stadium der Dekompensation, wodurch die Notwendigkeit einer Lebertransplantation dramatisch reduziert werden kann [13]. Bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung oder Zirrhose wird eine Beendigung der Therapie nicht empfohlen, da eine Exazerbation nach Behandlungsende zu einer Dekompensation führen kann [23].

Folglich kann neben dem Hauptziel der CHB-Therapie, der Verlängerung des Überlebens sowie der Verbesserung der Lebensqualität durch Verhinderung der Krankheitsprogression und folglich der HCC-Entwicklung, ebenfalls die Regression einer etablierten fortgeschrittenen Fibrose oder Zirrhose als ein weiteres Therapieziel angesehen werden [13]. Aufgrund des Zusammenhangs zwischen hepatischer Fibrose, Zirrhose und HCC und dem besonderen Interesse im Rahmen der jahre- bis lebenslangen CHB-Therapie wird der Endpunkt Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT) als patientenrelevant eingeschätzt.

Die relevanten UE in Zusammenhang mit der nicht-substanzspezifischen zVT bei therapieerfahrenen Patienten („patientenindividuelle Therapie […]“) werden vor folgendem Hintergrund erst nach der Ermittlung des Studienpools definiert: Da die verschiedenen antiviralen Substanzen mit unterschiedlichen UE assoziiert sind, kann bei einer individuellen antiviralen Therapie als zVT keine Auswahl an relevanten UE 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 UE von Interesse festgelegt.

Die 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. Für einige Ereignisse ist jedoch eine sehr lange Beobachtungsdauer erforderlich um belastbare Aussagen treffen zu können, da entweder das Risiko des Auftretens sehr gering ist oder die Dauer der Entwicklung einer Erkrankung bis hin zu einem klinischen Ereignis sehr lang ist. In diesen Fällen kann es notwendig sein, primär alternative Parameter zu betrachten um dennoch eine Aussage treffen zu können.

Generell kommt dem Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil bei einer jahre- bzw. lebenslang einzunehmenden Therapie eine besondere Bedeutung zu: Nebenwirkungen können die Adhärenz negativ beeinflussen [35] und bereits kurze Unterbrechungen oder Therapiephasen mit suboptimaler Adhärenz könnten, vor allem bei NA mit niedriger Resistenzbarriere, zu einem Anstieg der Viruslast mit nachfolgender Resistenzbildung führen [36].

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 [36, 37].

Die Erhebung der UE 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 der UE 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[7] 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 kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[8] 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[9] 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.

---

[7] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[8] *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.*
[9] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

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.

Für Wirksamkeitsendpunkte werden primär die Resultate aus ITT-Analysen kombiniert, für Endpunkte zur Verträglichkeit werden Ergebnisse basierend auf der Safety-Population betrachtet. Sollten bestimmte Aspekte für eine klinische Heterogenität zwischen Studien sprechen, werden Meta-Analysen basieren auf einem Modell mit zufälligen Effekten (REM) nach DerSimonian&Laird durchgeführt, andernfalls werden Meta-Analysen basierend auf festen Effekten (FEM) durchgeführt. 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 RR und des OR zusammengefasst. Wenn Studien in die Meta-Analyse eingeschlossen werden, in welchen in mindestens einem Behandlungsarm ≤1% Ereignisse auftraten, wird – sofern sinnvoll – für alle eingeschlossenen Studien das POR berechnet und als primär relevant betrachtet.

Für kontinuierliche Variablen wird die MD berechnet. Bei einem signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen wird in diesen Fällen außer bei den renalen Surrogatparametern[5] 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) 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 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, 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 [38]. Gemäß der allgemeinen Methoden des IQWiG wird zur Feststellung statistischer Heterogenität ein Signifikanzlevel von 0,05 verwendet [7]. Nicht bedeutsame Heterogenität liegt vor wenn $p \geq 0{,}05$ (Heterogenitätstest). 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.
- Falls statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien vorliegt (p-Wert Heterogenitätstest <0,05).

In diesen Fällen werden die Resultate zu patientenrelevanten Endpunkten, wie in der/den Einzelstudie(n) analysiert, dargestellt und Ergebnisse aus diesen Meta-Analysen werden nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen.

Im Falle von statistisch 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 [M=F] vs. Missing=Excluded [M=E]), die Endpunktoperationalisierung (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 (OR statt RR)

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,
- Rasse,
- Region,

sowie als Maß der Krankheitsschwere:

- HBV-DNA zu Baseline,
- ALT zu Baseline,
- Zirrhose zu Baseline und
- HBeAg-Status zu Baseline.

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

Subgruppenanalysen werden gemäß der aktualisierten allgemeinen Methoden des IQWiG nur dann durchgeführt, wenn in einer Subgruppe mindestens zehn Ereignisse (bei binären Variablen) bzw. mindestens zehn Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingeschlossen wurden (für kontinuierliche Variablen) [7]. Einem konservativeren Ansatz entsprechend werden hier Subgruppenanalysen dann durchgeführt, wenn insgesamt mindestens elf Ereignisse (bei binären Variablen) auftraten bzw. insgesamt mindestens 20 Patienten in die Analyse eingeschlossen wurden (bei kontinuierlichen Variablen).

Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Zur Identifikation von Effektmodifikationen wird ein auf dem Q-Test basierender p-Wert herangezogen. Bedeutsame Heterogenität zwischen den Subgruppen wird ab einem p-Wert von <0,05 angenommen. Sofern fazitrelevant, führt diese Effektmodifikation zu getrennten Nutzenaussagen.

Eine detaillierte tabellarische Darstellung von Subgruppenresultaten erfolgt nur für Subgruppenanalysen, die einen statistisch signifikanten Interaktionstest (p<0,05) 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[10]. 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“[11], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[12] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[13], 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 Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[14].

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

[10] *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.*
[11] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[12] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[13] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks ofrandomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[14] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

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[15].

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.

[15] *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 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zbAM

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
Therapienaive und therapieerfahrene Erwachsene					
GS-US-320-0108	ja	ja	laufend	144 Wochen +240 Wochen Open-Label-Verlängerungsphase	TAF 25 mg TDF 300 mg
GS-US-320-0108 China-Kohorte[a]	ja	ja	laufend	144 Wochen +240 Wochen Open-Label-Verlängerungsphase	TAF 25 mg TDF 300 mg
GS-US-320-0110	ja	ja	laufend	144 Wochen +240 Wochen Open-Label-Verlängerungsphase	TAF 25 mg TDF 300 mg
GS-US-320-0110 China-Kohorte[a]	ja	ja	laufend	144 Wochen +240 Wochen Open-Label-Verlängerungsphase	TAF 25 mg TDF 300 mg
GS-US-320-3912	nein	ja	laufend	Open-Label 48 Wochen + 96 Wochen Verlängerungsphase	TAF 25 mg TDF 300 mg + ggf. antivirale Mittel
GS-US-320-4018	nein	ja	laufend	48 Wochen +48 Open-Label-Verlängerungsphase	TAF 25 mg TDF 300 mg
GS-US-464-4437	nein	ja	laufend	Open-Label 48 Wochen + 24 Wochen Follow-Up Phase	12 Wochen GS-9992 2x25 mg + TAF 25 mg und anschließend 36 Wochen TAF 25 mg 48 Wochen TAF 25 mg 12 Wochen GS-9992 (in kleinerer oder gleicher Dosierung wie die höchste, in der ACHIEVE-Studie als sicher bewertete Dosis) +TAF 25 mg und anschließend 36 Wochen TAF 25 mg

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Therapienaive und therapieerfahrene Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)					
GS-US-320-1092	nein	ja	laufend	Kohorte 1: 24 Wochen +216 Wochen Open-Label-Verlängerungsphase Kohorte 2: 48 Wochen +192 Wochen Open-Label-Verlängerungsphase	TAF 25 mg TAF 15 mg Placebo
TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 17. Juli 2018 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zbAM

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Therapienaive und therapieerfahrene Erwachsene	
GS-US-320-3912	E7: Keine Ergebnisse verfügbar
GS-US-320-4018	E7: Keine Ergebnisse verfügbar
GS-US-464-4437	E7: Keine Ergebnisse verfügbar
Therapienaive und therapieerfahrene Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)	
GS-US-320-1092	E7: Keine Ergebnisse verfügbar

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 zbAM TAF wurde am 17. Juli 2018 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 97 Treffer (ohne Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden.

Therapienaive und therapieerfahrene Erwachsene: 90 Treffer wurden anhand Titel und Abstract ausgeschlossen, sieben Publikationen wurden anhand des Volltextes als relevant identifiziert (siehe Abbildung 1).

Therapienaive und therapieerfahrene Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg): 97 Treffer wurden anhand Titel und Abstract ausgeschlossen. Es wurden keine relevanten Publikationen identifiziert (siehe Abbildung 2).

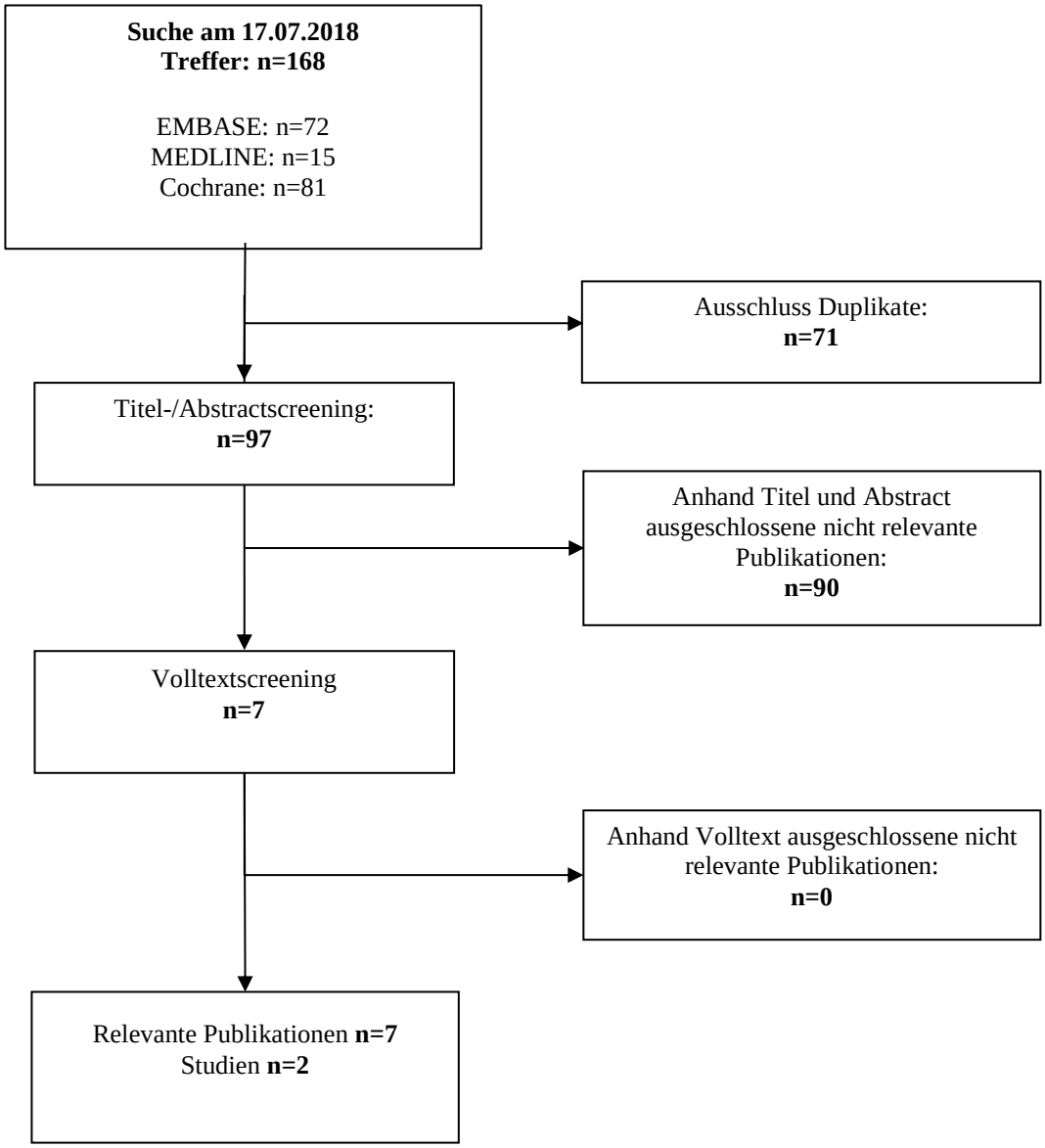


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zbAM (therapienaive und therapieerfahrene Erwachsene)

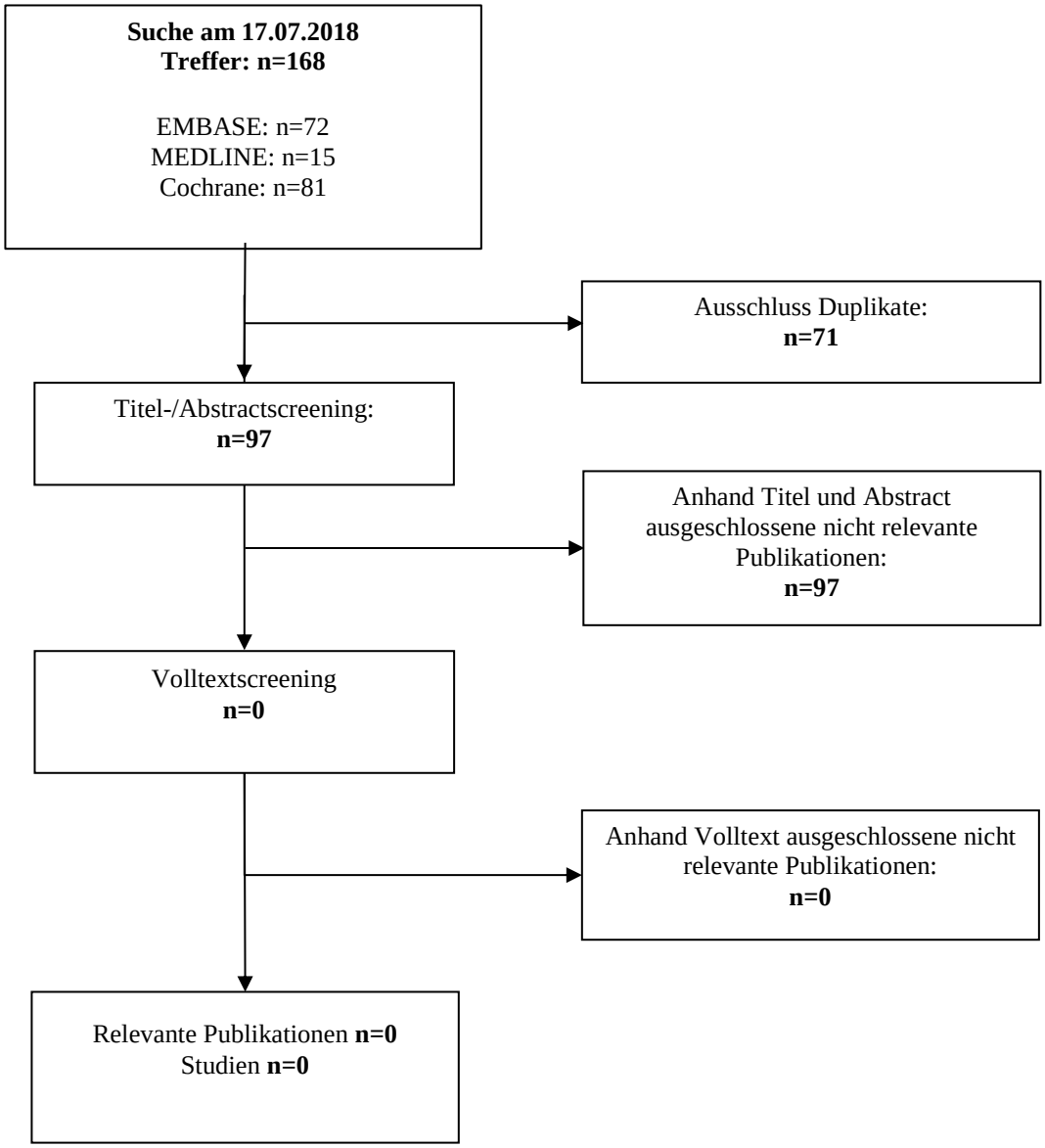


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zbAM (therapienaive und therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)

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 4-5) 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 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zbAM

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**
Therapienaive und therapieerfahrene Erwachsene				
GS-US-320-0108	clinicaltrials.gov [39] EU-CTR [40] WHO-ICTRP [41, 42][b] PharmNet.Bund [43]	ja	ja [44-48]	laufend
GS-US-320-0108 China-Kohorte	clinicaltrials.gov [49] WHO-ICTRP [50]	ja	nein	laufend
GS-US-320-0110	clinicaltrials.gov [51] EU-CTR [52] WHO-ICTRP [53, 54][b] PharmNet.Bund [55]	ja	ja [46-48, 56, 57]	laufend
GS-US-320-0110 China-Kohorte	clinicaltrials.gov [58] WHO-ICTRP [59]	ja	nein	laufend
Therapienaive und therapieerfahrene Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)				
Es wurden keine relevanten Studien identifiziert.				

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
b: Zusammengefasste Darstellung der Ergebnisse aus der WHO-ICTRP Standard- und Advanced-Suche (siehe Anhang 4-B). Im WHO-ICTRP wurde durch die Standard-Suche ein Studieneintrag einer Studie aus der Liste des pharmazeutischen Unternehmers (Main ID: NCT01940341) aus anhand der Suchstrategie nicht nachvollziehbaren Gründen nicht identifiziert. Diese Studie wurde zwar bereits in allen anderen Studienregistern sowie im ICTRP als Eintrag des CTRI identifiziert, trotzdem wurde am 24. Juli 2018 – um eine vollständige Suche sicherzustellen – eine Advanced-Suche zusätzlich durchgeführt.

CTRI=Clinical Trials Registry India, EU-CTR=EU Clinical Trials Register, ICTRP=International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, WHO=Weltgesundheitsorganisation

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 17 Juli 2018 bzw. zum 24. Juli 2018[16] 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 Zwischenzeilen-überschriften 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.

[16] Die Recherche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR, PharmNet.Bund sowie WHO-ICTRP (Standard-Suche) wurden am 17. Juli 2018 durchgeführt. Da im WHO-ICTRP durch die Standard-Suche ein Studienregistereintrag nicht identifiziert werden konnte, wurde die Advanced-Suche am 24. Juli 2018 zusätzlich durchgeführt.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zbAM

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Register-eintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Therapienaive und therapieerfahrene Erwachsene						
placebokontrolliert						
--						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
GS-US-320-0108	ja	ja	nein	ja [60]	ja [39-43]	ja [44-48]
GS-US-320-0108 (China-Kohorte)[d]	ja	ja	nein	ja [61]	ja [49, 50]	nein
GS-US-320-0110	ja	ja	nein	ja [62]	ja [51-55]	ja [46-48, 56, 57]
GS-US-320-0110 (China-Kohorte)[d]	ja	ja	nein	ja [63]	ja [58, 59]	nein
Therapienaive und therapieerfahrene Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)						
placebokontrolliert						
--						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
--						

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. Die unter den Bezeichnungen GS-US-320-0108 China-Kohorte (GS108-C) und GS-US-320-0110 China-Kohorte (GS110-C) geführten Studien stellen Kohorten der Hauptstudien GS108 und GS110 dar, die aufgrund einer verzögerten Rekrutierung zeitlich versetzt laufen und im vorliegenden Dossier als separate Studien betrachtet werden.

Zur Untersuchung der Fragestellung für die Populationen der therapienaiven und therapieerfahrenen Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) konnten keine Studien identifiziert werden. Im weiteren Verlauf des Dossiers werden daher ausschließlich die Populationen der therapienaiven und therapieerfahrenen Erwachsenen betrachtet.

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 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zbAM

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
GS108	RCT, Phase III, doppelblind, parallel, international, multizentrisch, Nichtunterlegen-heitsstudie	Therapienaive und therapieerfahrene HBeAg-negative Erwachsene mit CHB	TAF (n=285) TDF (n=141) Therapienaiv[a]: TAF (n=209) TDF (n=100) Therapieerfahren[a]: TAF (n=76) TDF (n=41)	Screening: 45 Tage Behandlung: Kontrolliert: 144 Wochen Offene Behandlung mit TAF mindestens weitere 240 Wochen Follow-Up: 24 Wochen[b]	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) Dargestellte Studienperiode: 09/2013 – 10/2016 (Woche 96)[c]	Primärer Endpunkt: Virologisches Ansprechen mit HBV-DNA <29 IU/mL zu Woche 48 Sekundäre Endpunkte: Virologisches Ansprechen mit HBV-DNA <29 IU/mL zu Woche 96, 144, 240 und 384 ALT-Normalisierung HBsAg-Verlust und Serokonversion UE
GS108-C	RCT, Phase III, doppelblind, parallel, international, multizentrisch, Nichtunterlegen-heitsstudie	Therapienaive und therapieerfahrene HBeAg-negative Erwachsene mit CHB	TAF (n=105) TDF (n=50) Therapienaiv[a]: TAF (n=53) TDF (n=26) Therapieerfahren[a]:	Screening: 45 Tage Behandlung: Kontrolliert: 144 Wochen Offene Behandlung mit TAF mindestens weitere 240 Wochen Follow-Up: 24 Wochen[b]	29 Zentren in China Dargestellte Studienperiode: 06/2015 – 05/2018 (Woche 96)[d]	Primärer Endpunkt: Virologisches Ansprechen mit HBV-DNA <29 IU/mL zu Woche 48 Sekundäre Endpunkte: Virologisches Ansprechen mit HBV-DNA <29 IU/mL zu Woche 96, 144, 240

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
			TAF (n=52) TDF (n=24)			und 384 ALT-Normalisierung HBsAg-Verlust und Serokonversion UE
GS110	RCT, Phase III, doppelblind, parallel, international, multizentrisch, Nichtunterlegen-heitsstudie	Therapienaive und therapieerfahrene HBeAg-positive Erwachsene mit CHB	TAF (n=582) TDF (n=293) Therapienaiv[a]: TAF (n=393) TDF (n=205) Therapieerfahren[a]: TAF (n=189) TDF (n=88)	Screening: 45 Tage Behandlung: Kontrolliert: 144 Wochen Offene Behandlung mit TAF mindestens weitere 240 Wochen Follow-Up: 24 Wochen[b]	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: 2, Südkorea: 22, Taiwan: 8, Türkei: 5, UK: 4, USA: 15) Dargestellte Studienperiode: 08/2013 – 11/2016 (Woche 96)[c]	Primärer Endpunkt: Virologisches Ansprechen mit HBV-DNA <29 IU/mL zu Woche 48 Sekundäre Endpunkte: Virologisches Ansprechen mit HBV-DNA <29 IU/mL zu Woche 96, 144, 240 und 384 ALT-Normalisierung HBeAg-/HBsAg-Verlust und Serokonversion UE
GS110-C	RCT, Phase III, doppelblind, parallel, international, multizentrisch, Nichtunterlegen-	Therapienaive und therapieerfahrene HBeAg-positive Erwachsene mit CHB	TAF (n=123) TDF (n=58)	Screening: 45 Tage Behandlung: Kontrolliert: 144 Wochen Offene Behandlung	25 Zentren in China Dargestellte Studienperiode: 06/2015 – 05/2018	Primärer Endpunkt: Virologisches Ansprechen mit HBV-DNA <29 IU/mL zu Woche 48

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
	heitsstudie		Therapienaiv[a]: TAF (n=72) TDF (n=32) Therapieerfahren[a]: TAF (n=51) TDF (n=26)	mit TAF mindestens weitere 240 Wochen <u>Follow-Up:</u> 24 Wochen[b]	(Woche 96)[d]	<u>Sekundäre Endpunkte:</u> Virologisches Ansprechen mit HBV-DNA <29 IU/mL zu Woche 96, 144, 240 und 384 ALT-Normalisierung HBeAg-/HBsAg-Verlust und Serokonversion UE

a: In allen betrachteten Studien gelten Patienten als therapieerfahren (oral antiviral vorbehandelt), wenn sie vor Studienbeginn mindestens 12 Wochen mit jeglichem NA behandelt waren. Patienten, die weniger als 12 Wochen mit NA vorbehandelt waren, gelten als therapienaiv (oral antiviral nicht-vorbehandelt). Im Gegensatz zu dieser Präspezifizierung werden in der vorliegenden Nutzenbewertung Patienten als therapieerfahren betrachtet, die mindestens eine vorherige HBV-Behandlung erhalten haben, unabhängig von der Art oder Dauer der Therapie.
b: 24 Wochen oder bis Beginn einer alternativ verfügbaren HBV-Therapie, je nachdem was zuerst eintrat.
c: Zwar liegen bereits Studienberichte zu Woche 144 vor (Studienperiode GS108: 09/2013 – 09/2017, Studienperiode GS110: 8/2013 – 10/2017), da zu diesem Zeitpunkt aber bereits rund 50% aller Patienten in die offene Erweiterungsphase übergetreten waren, werden die Ergebnisse nicht als ausreichend valide angesehen und auf eine Darstellung verzichtet.
d: Da die reguläre Erstellung eines Studienberichts zu Woche 96 nicht vorgesehen war, liegen ausschließlich Adhoc-Analysen, die im Rahmen der Nutzenbewertung durchgeführt wurden, vor. Das Enddatum der dargestellten Studienperiode entspricht dem Zeitpunkt der Datenextraktion. Der letzte Studienbericht wurde zu Woche 48 erstellt und umfasst für Studie GS108-C die Studienperiode 6/2015 – 04/2017 und für Studie GS110-C die Studienperiode 06/2015 – 03/2017.

ALT=Alaninaminotransferase, CHB=Chronische Hepatitis B, DNA=Desoxyribonukleinsäure, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBsAg=Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, IU=Internationale Einheit, NA=Nukleos(t)id-Analogon, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, UE=Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zbAM

Studie	**TAF**	**TDF**	**ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika** **z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.**
GS108	25 mg TAF einmal täglich + TDF-Placebo	300 mg TDF einmal täglich + TAF-Placebo	Therapieerfahrene Patienten: Vorbehandlung mit NA bis zur Randomisierung oder (PEG-)IFN-basierte Behandlung, beendet mindestens sechs Monate vor der ersten Visite
GS108-C	25 mg TAF einmal täglich + TDF-Placebo	300 mg TDF einmal täglich + TAF-Placebo	Therapieerfahrene Patienten: Vorbehandlung mit NA bis zur Randomisierung oder (PEG-)IFN-basierte Behandlung, beendet mindestens sechs Monate vor der ersten Visite
GS110	25 mg TAF einmal täglich + TDF-Placebo	300 mg TDF einmal täglich + TAF-Placebo	Therapieerfahrene Patienten: Vorbehandlung mit NA bis zur Randomisierung oder (PEG-)IFN-basierte Behandlung, beendet mindestens sechs Monate vor der ersten Visite
GS110-C	25 mg TAF einmal täglich + TDF-Placebo	300 mg TDF einmal täglich + TAF-Placebo	Therapieerfahrene Patienten: Vorbehandlung mit NA bis zur Randomisierung oder (PEG-)IFN-basierte Behandlung, beendet mindestens sechs Monate vor der ersten Visite
IFN=Interferon, NA=Nukleos(t)id-Analoga, PEG=Polyethylenglykol, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population)

Studie	**Therapienaive Patienten**							
	GS108		**GS108-C**		**GS110**		**GS110-C**	
	TAF N=209	**TDF N=99**	**TAF N=53**	**TDF N=26**	**TAF N=393**	**TDF N=204**	**TAF N=72**	**TDF N=32**
Alter (Jahre)								
Mittelwert (SD)	46 (11,7)	49 (10,1)	42 (10,1)	46 (12,3)	37 (11,5)	38 (12,0)	32 (8,4)	34 (8,8)
Median (min-max)	46 (19-80)	51 (25-67)	42 (20-69)	46 (20-73)	36 (18-69)	36 (18-68)	31 (18-57)	34 (20-51)
Altersgruppe n (%)								
<50 Jahre	128 (61,2)	45 (45,5)	42 (79,2)	16 (61,5)	333 (84,7)	163 (79,9)	69 (95,8)	30 (93,8)
≥50 Jahre	81 (38,8)	54 (54,5)	11 (20,8)	10 (38,5)	60 (15,3)	41 (20,1)	3 (4,2)	2 (6,3)
Geschlecht n (%)								
Männlich	119 (56,9)	56 (56,6)	37 (69,8)	18 (69,2)	236 (60,1)	139 (68,1)	49 (68,1)	24 (75,0)
Weiblich	90 (43,1)	43 (43,4)	16 (30,2)	8 (30,8)	157 (39,9)	65 (31,9)	23 (31,9)	8 (25,0)
BMI (kg/m^2)								
N	209	99	53	26	393	204	72	32
Mittelwert (SD)	24,7 (4,13)	24,7 (3,75)	24,5 (3,38)	24,2 (3,32)	23,6 (4,22)	24,0 (3,86)	22,9 (3,14)	23,1 (3,01)
Median (min-max)	24,4 (15,5-39,3)	23,8 (16,6-35,7)	24,2 (18,9-32,0)	24,4 (17,0-31,4)	23,1 (14,4-44,5)	23,7 (17,0-38,4)	22,6 (16,4-29,3)	23,0 (17,9-28,4)
Rasse n (%)								
Asiatisch	152 (72,7)	75 (75,8)	53 (100)	26 (100)	341 (86,8)	169 (82,8)	72 (100)	32 (100)
Schwarz oder afrikanischer Abstammung	5 (2,4)	2 (2,0)	0	0	1 (0,3)	2 (1,0)	0	0
Hawaiianer/ Pazifikinsulaner	2 (1,0)	0	0	0	1 (0,3)	3 (1,5)	0	0

Studie	Therapienaive Patienten							
	GS108		GS108-C		GS110		GS110-C	
	TAF N=209	TDF N=99	TAF N=53	TDF N=26	TAF N=393	TDF N=204	TAF N=72	TDF N=32
Kaukasisch	48 (23,0)	21 (21,2)	0	0	50 (12,7)	29 (14,2)	0	0
Andere	2 (1,0)	1 (1,0)	0	0	0	1 (0,5)	0	0
Log_{10} der HBV-DNA (IU/mL)								
Mittelwert (SD)	5,7 (1,26)	5,6 (1,30)	5,5 (1,41)	5,2 (1,39)	7,6 (1,29)	7,7 (1,25)	7,5 (1,39)	7,5 (1,23)
Median (min-max)	5,6 (1,8-9,9)	5,6 (1,4-8,2)	5,3 (2,1-8,4)	5,4 (2,9-7,8)	7,9 (3,4-9,9)	8,0 (3,8-9,9)	8,0 (1,9-9,3)	7,8 (4,9-9,6)
HBV-DNA Kategorien n (%)[a]								
$<10^7$ IU/mL	175 (83,7)	85 (85,9)	42 (79,2)	23 (88,5)	210 (53,4)	107 (52,5)	37 (51,4)	20 (62,5)
$\geq 10^7$ IU/mL - $<10^8$ IU/mL	26 (12,4)	13 (13,1)	9 (17,0)	3 (11,5)				
$\geq 10^8$ IU/mL	8 (3,8)	1 (1,0)	2 (3,8)	0	183 (46,6)	97 (47,5)	35 (48,6)	12 (37,5)
ALT (U/L)								
Mittelwert (SD)	88 (84,0)	81 (66,4)	125 (130,0)	185 (383,0)	108 (77,2)	124 (125,7)	148 (120,7)	171 (160,1)
Median (min-max)	65 (17-720)	61 (9-491)	78 (12-684)	79 (24-2007)	83 (13-466)	86 (21-872)	97 (21-645)	93 (30-717)
ALT Level (Zentrallabor) n (%)								
≤ULN	37 (17,7)	16 (16,2)	7 (13,2)	6 (23,1)	31 (7,9)	18 (8,8)	5 (6,9)	2 (6,3)
>ULN – 5 x ULN	156 (74,6)	78 (78,8)	37 (69,8)	14 (53,8)	321 (81,7)	159 (77,9)	49 (68,1)	21 (65,6)
>5 x ULN – 10 x ULN	13 (6,2)	4 (4,0)	7 (13,2)	5 (19,2)	37 (9,4)	18 (8,8)	16 (22,2)	5 (15,6)
>10 x ULN	3 (1,4)	1 (1,0)	2 (3,8)	1 (3,8)	4 (1,0)	9 (4,4)	2 (2,8)	4 (12,5)
ALT Level (AASLD) n (%)								
≤ULN	8 (3,8)	2 (2,0)	2 (3,8)	2 (7,7)	5 (1,3)	2 (1,0)	1 (1,4)	1 (3,1)
>ULN – 5 x ULN	169 (80,9)	82 (82,8)	38 (71,7)	17 (65,4)	278 (70,7)	148 (72,5)	39 (54,2)	18 (56,3)
>5 x ULN – 10 x ULN	19 (9,1)	12 (12,1)	5 (9,4)	2 (7,7)	87 (22,1)	38 (18,6)	22 (30,6)	5 (15,6)

Studie	Therapienaive Patienten							
	GS108		GS108-C		GS110		GS110-C	
	TAF N=209	TDF N=99	TAF N=53	TDF N=26	TAF N=393	TDF N=204	TAF N=72	TDF N=32
>10 x ULN	13 (6,2)	3 (3,0)	8 (15,1)	5 (19,2)	23 (5,9)	16 (7,8)	10 (13,9)	8 (25,0)
HBeAg-Status n (%)[b]								
Positiv	1 (0,5)	1 (1,0)	0	1 (3,8)	381 (96,9)	202 (99,0)	70 (97,2)	32 (100)
Negativ	208 (99,5)	98 (99,0)	53 (100)	25 (96,2)	12 (3,1)	2 (1,0)	2 (2,8)	0
HBV-Genotyp n (%)[c]								
A	12 (5,7)	3 (3,0)	0	0	22 (5,6)	18 (8,8)	0	0
B	46 (22,0)	35 (35,4)	27 (50,9)	10 (38,5)	76 (19,3)	36 (17,6)	16 (22,2)	10 (31,3)
C	80 (38,3)	30 (30,3)	25 (47,2)	16 (61,5)	204 (51,9)	109 (53,4)	55 (76,4)	22 (68,8)
D	66 (31,6)	26 (26,3)	0	0	87 (22,1)	38 (18,6)	0	0
E	5 (2,4)	2 (2,0)	0	0	1 (0,3)	1 (0,5)	0	0
F	0	0	0	0	3 (0,8)	2 (1,0)	0	0
H	0	2 (2,0)	0	0	0	0	0	0
Unbekannt	0	1 (1,0)	0	0	0	0	1 (1,4)	0
Erkrankungsdauer (HBV-positiv) (Jahre)								
Mittelwert (SD)	7,6 (7,88)	8,6 (9,28)	8,9 (9,58)	10,9 (9,42)	5,2 (5,57)	5,4 (6,16)	7,8 (6,26)	9,6 (8,79)
Median (min-max)	5,0 (1,0-39,0)	5,0 (1,0-49,0)	3,0 (1,0-41,0)	10,5 (1,0-34,0)	3,0 (1,0-35,0)	3,0 (0,0-36,0)	6,0 (1,0-27,0)	6,5 (1,0-36,0)
Zirrhose-Vorgeschichte n (%)								
Ja	18 (8,6)	12 (12,1)	0	0	25 (6,3)	19 (9,3)	2 (2,8)	3 (9,4)
Nein	137 (65,6)	69 (69,7)	12 (22,6)	5 (19,2)	249 (63,4)	129 (63,2)	15 (20,8)	3 (9,4)
Unbestimmt/ Unbekannt	54 (25,8)	18 (18,2)	41 (77,4)	21 (80,8)	119 (30,3)	56 (27,5)	55 (76,4)	26 (81,3)

Studie	Therapienaive Patienten							
	GS108		GS108-C		GS110		GS110-C	
	TAF N=209	TDF N=99	TAF N=53	TDF N=26	TAF N=393	TDF N=204	TAF N=72	TDF N=32
FibroTest Score								
N	205	99	52	24	385	199	71	31
Mittelwert (SD)	0,42 (0,222)	0,44 (0,230)	0,46 (0,215)	0,53 (0,266)	0,33 (0,221)	0,33 (0,224)	0,34 (0,205)	0,38 (0,216)
Median (min-max)	0,39 (0,07-0,96)	0,42 (0,04-0,97)	0,39 (0,15-0,93)	0,58 (0,10-0,94)	0,27 (0,04-0,98)	0,26 (0,03-0,99)	0,31 (0,04-0,90)	0,29 (0,10-0,85)
$eGFR_{CG}$ (mL/min)								
Mittelwert (SD)	104,5 (27,76)	98,7 (24,23)	114,3 (21,62)	105,3 (24,33)	112,1 (28,47)	112,1 (30,19)	116,9 (25,53)	121,7 (22,28)
Median (min-max)	99,0 (39,0-214,2)	95,4 (59,4-187,8)	115,2 (58,8-173,4)	104,4 (55,2-150,0)	106,6 (54,6-235,8)	108,3 (39,6-227,4)	114,3 (73,2-175,2)	117,0 (86,4-183,0)
$eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ (mL/min)								
Mittelwert (SD)	99,6 (15,13)	96,7 (13,17)	105,7 (11,99)	102,9 (13,20)	108,1 (15,10)	106,5 (15,91)	113,6 (11,17)	114,4 (10,85)
Median (min-max)	99,8 (46,4-132,9)	96,8 (56,7-122,3)	107,0 (67,0-125,7)	103,6 (69,4-129,8)	110,5 (45,4-140,9)	108,9 (38,0-136,8)	115,2 (86,8-136,6)	114,3 (94,3-135,9)

a: In den Studien GS110 und GS110-C wurde zu Baseline zwischen den HBV-DNA Kategorien $<10^8$ IU/mL und $\geq 10^8$ IU/mL unterschieden.
b: Alle Patienten waren zum Zeitpunkt des Screenings HBeAg-negativ (GS108 und GS108-C) bzw. HBeAg-positiv (GS110 und GS110-C). Bei drei (GS108 und GS108-C) bzw. 16 (GS110 und GS110-C) Patienten änderte sich der Status zwischen Screening und Baseline-Untersuchung.
c: Ein Patient in Studie GS108-C unter Behandlung mit TAF weist einen HBV-Genotyp B/C auf.

AASLD=American Association for the Study of Liver Disease, ALT=Alaninaminotransferase, BMI=Body Mass Index, DNA=Desoxyribonukleinsäure, $eGFR_{CG}$=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault (Kreatinin-Clearance), $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$=Kreatinin-basierte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, IU=Internationale Einheit, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, U/L=Einheiten pro Liter, ULN=Obergrenze des Normbereichs

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS180-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population)

Studie	**Therapieerfahrene Patienten**							
	GS108		**GS108-C**		**GS110**		**GS110-C**	
	TAF N=76	**TDF N=41**	**TAF N=51**	**TDF N=24**	**TAF N=188**	**TDF N=88**	**TAF N=51**	**TDF N=25**
Alter (Jahre)								
Mittelwert (SD)	45 (11,2)	47 (11,0)	41 (9,8)	44 (10,1)	38 (10,2)	38 (11,3)	37 (9,7)	37 (10,3)
Median (min-max)	46 (20-65)	47 (29-72)	41 (23-62)	44 (21-65)	37 (19-62)	37 (18-67)	37 (21-61)	38 (22-52)
Altersgruppe n (%)								
<50 Jahre	48 (63,2)	24 (58,5)	40 (78,4)	17 (70,8)	160 (85,1)	71 (80,7)	45 (88,2)	20 (80,0)
≥50 Jahre	28 (36,8)	17 (41,5)	11 (21,6)	7 (29,2)	28 (14,9)	17 (19,3)	6 (11,8)	5 (20,0)
Geschlecht n (%)								
Männlich	54 (71,1)	30 (73,2)	37 (72,5)	20 (83,3)	135 (71,8)	50 (56,8)	39 (76,5)	20 (80,0)
Weiblich	22 (28,9)	11 (26,8)	14 (27,5)	4 (16,7)	53 (28,2)	38 (43,2)	12 (23,5)	5 (20,0)
BMI (kg/m^2)								
N	76	41	51	24	188	88	51	25
Mittelwert (SD)	24,2 (3,80)	25,4 (3,95)	23,9 (3,37)	24,3 (2,88)	24,2 (3,96)	24,4 (4,31)	23,6 (3,49)	23,8 (3,05)
Median (min-max)	23,9 (15,2-36,1)	25,2 (18,9-36,9)	23,8 (17,6-32,4)	24,4 (18,9-29,6)	24,0 (16,7-41,6)	24,1 (16,7-37,5)	23,9 (16,7-32,0)	24,0 (18,7-30,1)

Studie	Therapieerfahrene Patienten							
	GS108		GS108-C		GS110		GS110-C	
	TAF N=76	TDF N=41	TAF N=51	TDF N=24	TAF N=188	TDF N=88	TAF N=51	TDF N=25
Rasse n (%)								
Asiatisch	53 (69,7)	26 (63,4)	51 (100)	24 (100)	141 (75,0)	63 (71,6)	51 (100)	25 (100)
Schwarz oder afrikanischer Abstammung	0	1 (2,4)	0	0	1 (0,5)	1 (1,1)	0	0
Hawaiianer/ Pazifikinsulaner	0	0	0	0	0	0	0	0
Kaukasisch	23 (30,3)	14 (34,1)	0	0	46 (24,5)	23 (26,1)	0	0
Andere	0	0	0	0	0	1 (1,1)	0	0
Log_{10} der HBV-DNA (IU/mL)								
Mittelwert (SD)	5,8 (1,54)	6,1 (1,32)	5,6 (2,03)	5,5 (1,87)	7,5 (1,43)	7,5 (1,72)	6,7 (1,87)	7,0 (1,74)
Median (min-max)	5,7 (2,7-8,5)	6,1 (3,2-8,2)	5,7 (1,4-8,4)	5,7 (1,4-8,4)	7,9 (2,5-9,7)	8,1 (2,6-9,8)	7,4 (2,4-9,1)	7,7 (3,8-9,2)
HBV-DNA Kategorien n (%)[a]								
$<10^7$ IU/mL	55 (72,4)	31 (75,6)	35 (68,6)	16 (66,7)	99 (52,7)	43 (48,9)	37 (72,5)	16 (64,0)
$\geq 10^7$ IU/mL - $<10^8$ IU/mL	16 (21,1)	7 (17,1)	12 (23,5)	7 (29,2)				
$\geq 10^8$ IU/mL	5 (6,6)	3 (7,3)	4 (7,8)	1 (4,2)	89 (47,3)	45 (51,1)	14 (27,5)	9 (36,0)
ALT (U/L)								
Mittelwert (SD)	110 (98,0)	124 (102,7)	113 (92,9)	141 (223,5)	137 (145,5)	129 (134,6)	94 (67,8)	135 (87,5)
Median (min-max)	75 (17-525)	89 (23,490)	89 (6-379)	77 (11-1014)	92 (18-1160)	89 (29-747)	74 (10-339)	101 (26-377)

Studie	Therapieerfahrene Patienten							
	GS108		GS108-C		GS110		GS110-C	
	TAF N=76	TDF N=41	TAF N=51	TDF N=24	TAF N=188	TDF N=88	TAF N=51	TDF N=25
ALT Level (Zentrallabor) n (%)								
≤ULN	12 (15,8)	3 (7,3)	9 (17,6)	8 (33,3)	13 (6,9)	6 (6,8)	8 (15,7)	1 (4,0)
>ULN – 5 x ULN	53 (69,7)	31 (75,6)	34 (66,7)	13 (54,2)	149 (79,3)	66 (75,0)	38 (74,5)	19 (76,0)
>5 x ULN – 10 x ULN	9 (11,8)	6 (14,6)	8 (15,7)	1 (4,2)	19 (10,1)	12 (13,6)	5 (9,8)	4 (16,0)
>10 x ULN	2 (2,6)	1 (2,4)	0	2 (8,3)	7 (3,7)	4 (4,5)	0	1 (4,0)
ALT Level (AASLD) n (%)								
≤ULN	1 (1,3)	0	7 (13,7)	4 (16,7)	4 (2,1)	0	5 (9,8)	1 (4,0)
>ULN – 5 x ULN	58 (76,3)	30 (73,2)	30 (58,8)	14 (58,3)	124 (66,0)	60 (68,2)	36 (70,6)	17 (68,0)
>5 x ULN – 10 x ULN	12 (15,8)	8 (19,5)	7 (13,7)	4 (16,7)	41 (21,8)	22 (25,0)	9 (17,6)	4 (16,0)
>10 x ULN	5 (6,6)	3 (7,3)	7 (13,7)	2 (8,3)	19 (10,1)	6 (6,8)	1 (2,0)	3 (12,0)
HBeAg-Status n (%)[c]								
Positiv	1 (1,3)	1 (2,4)	3 (5,9)	1 (4,2)	186 (98,9)	86 (97,7)	48 (94,1)	25 (100)
Negativ	75 (98,7)	40 (97,6)	48 (94,1)	23 (95,8)	2 (1,1)	2 (2,3)	3 (5,9)	0
HBV-Genotyp n (%)[c]								
A	3 (3,9)	3 (7,3)	0	0	17 (9,0)	7 (8,0)	0	0
B	14 (18,4)	5 (12,2)	25 (49,0)	8 (33,3)	24 (12,8)	12 (13,6)	22 (43,1)	5 (20,0)
C	35 (46,1)	17 (41,5)	22 (43,1)	16 (66,7)	99 (52,7)	44 (50,0)	29 (56,9)	20 (80,0)
D	24 (31,6)	16 (39,0)	2 (3,9)	0	47 (25,0)	25 (28,4)	0	0
E	0	0	0	0	1 (0,5)	0	0	0
Unbekannt	0	0	1 (2,0)		0	0	0	0

Studie	Therapieerfahrene Patienten							
	GS108		GS108-C		GS110		GS110-C	
	TAF N=76	TDF N=41	TAF N=51	TDF N=24	TAF N=188	TDF N=88	TAF N=51	TDF N=25
Erkrankungsdauer (HBV-positiv) (Jahre)								
Mittelwert (SD)	11,1 (7,24)	10,9 (7,02)	11,9 (7,87)	10,0 (7,83)	8,6 (6,92)	8,4 (6,26)	9,3 (6,73)	11,9 (6,76)
Median (min-max)	9,0 (1,0-32,0)	9,0 (2,0-33,0)	9,0 (2,0-31,0)	8,0 (1,0-33,0)	7,0 (1,0-43,0)	6,0 (1,0-31,0)	8,0 (1,0-25,0)	12,0 (2,0-31,0)
Orale antivirale Vorbehandlung mit NA n (%)								
Ja	60 (78,9)	31 (75,6)	41 (80,4)	20 (83,3)	151 (80,3)	77 (87,5)	44 (86,3)	18 (72,0)
Nein	16 (21,1)	10 (24,4)	10 (19,6)	4 (16,7)	37 (19,7)	11 (12,5)	7 (13,7)	7 (28,0)
Antivirale Vorbehandlung mit IFN n (%)[d]								
Ja	29 (38,2)	19 (46,3)	20 (39,2)	6 (25,0)	78 (41,5)	28 (31,8)	18 (35,3)	9 (36,0)
Nein	47 (61,8)	22 (53,7)	31 (60,8)	18 (75,0)	110 (58,5)	60 (68,2)	33 (64,7)	16 (64,0)
Zirrhose-Vorgeschichte n (%)								
Ja	6 (7,9)	2 (4,9)	1 (2,0)	4 (16,7)	16 (8,5)	5 (5,8)	2 (3,9)	0
Nein	58 (76,3)	30 (73,2)	8 (15,7)	5 (20,8)	127 (67,6)	60 (68,1)	16 (31,4)	5 (20,0)
Unbestimmt/ Unbekannt	12 (15,8)	9 (21,9)	42 (82,3)	15 (62,5)	45 (23,9)	23 (26,1)	33 (64,7)	20 (80,0)
FibroTest Score								
N	75	40	50	23	181	83	51	25
Mittelwert (SD)	0,47 (0,223)	0,47 (0,227)	0,46 (0,231)	0,47 (0,267)	0,38 (0,238)	0,32 (0,229)	0,41 (0,233)	0,42 (0,224)
Median (min-max)	0,45 (0,05-0,97)	0,45 (0,05-0,91)	0,46 (0,06-0,88)	0,44 (0,06-0,96)	0,32 (0,06-0,94)	0,23 (0,04-0,93)	0,35 (0,10-0,98)	0,43 (0,06-0,82)

Studie	Therapieerfahrene Patienten							
	GS108		GS108-C		GS110		GS110-C	
	TAF N=76	TDF N=41	TAF N=51	TDF N=24	TAF N=188	TDF N=88	TAF N=51	TDF N=25
$eGFR_{CG}$ (mL/min)								
Mittelwert (SD)	105,1 (28,19)	104,3 (24,06)	113,2 (25,14)	106,2 (21,38)	117,1 (26,03)	113,6 (27,36)	116,2 (26,48)	115,4 (24,63)
Median (min-max)	101,1 (54,1-196,8)	99,6 (67,8-181,2)	111,0 (70,2-202,2)	101,7 (59,4-158,4)	112,0 (61,8-216,0)	112,5 (62,4-210,0)	114,0 (73,2-192,0)	116,4 (78,6-187,2)
$eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ (mL/min)								
Mittelwert (SD)	100,3 (14,62)	96,7 (14,37)	108,0 (9,00)	100,3 (14,15)	107,1 (13,43)	106,2 (13,09)	107,7 (13,38)	107,7 (12,25)
Median (min-max)	101,0 (61,5-129,3)	97,5 (53,5-118,7)	108,0 (74,9-124,6)	102,6 (74,1-129,0)	107,9 (73,0-140,7)	108,3 (71,4-127,7)	107,9 (79,2-131,6)	109,8 (80,5-129,3)

a: In den Studien GS110 und GS110-C wurde zu Baseline zwischen den HBV-DNA Kategorien $<10^8$ IU/mL und $\geq 10^8$ IU/mL unterschieden
b: Alle Patienten waren zum Zeitpunkt des Screenings HBeAg-negativ (GS108 und GS108-C) bzw. HBeAg-positiv (GS110 und GS110-C). Bei sechs (GS108 und GS108-C) bzw. sieben (GS110 und GS110-C) Patienten änderte sich der Status zwischen Screening und Baseline-Untersuchung.
c: Ein Patient in Studie GS108-C unter Behandlung mit TAF weist einen HBV-Genotyp B/C auf.
d: Die Angaben zur antiviralen Vorbehandlung mit IFN für die Studien GS108-C und GS110-C sind den entsprechenden Studienberichten zum Datenschnitt zu Woche 48 entnommen.

AASLD=American Association for the Study of Liver Disease, ALT=Alaninaminotransferase, BMI=Body Mass Index, DNA=Desoxyribonukleinsäure, $eGFR_{CG}$=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault (Kreatinin-Clearance), $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$=Kreatinin-basierte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, IFN=Interferon, IU=Internationale Einheit, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, NA=Nukleos(t)id-Analoga, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, U/L=Einheiten pro Liter, ULN=Obergrenze des Normbereichs

Tabelle 4-13: Patientendisposition – RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population)

Studie	**Therapienaive Patienten**							
	GS108		**GS108-C**		**GS110**		**GS110-C**	
	TAF N=209	**TDF N=99**	**TAF N=53**	**TDF N=26**	**TAF N=393**	**TDF N=204**	**TAF 72**	**TDF 32**
Vorzeitiger Abbruch der Studienbehandlung	15 (7,2)	7 (7,1)	2 (3,8)	2 (7,7)	36 (9,2)	23 (11,3)	4 (5,6)	2 (6,3)
Gründe								
Einverständnis zurückgezogen	4 (1,9)	2 (2,0)	1 (1,9)	0	18 (4,6)	10 (4,9)	2 (2,8)	1 (3,1)
UE	4 (1,9)	1 (1,0)	0	1 (3,8)	3 (0,8)	3 (1,5)	0	0
Schwangerschaft	0	0	0	0	6 (1,5)	1 (0,5)	2 (2,8)	1 (3,1)
Prüfarzt Entscheidung	1 (0,5)	1 (1,0)	1 (1,9)	1 (3,8)	2 (0,5)	3 (1,5)	0	0
Protokoll-spezifiziertes Abbruchkriterium	0	0	0	0	1 (0,3)	0	0	0
Tod	0	1 (1,0)	0	0	1 (0,3)	1 (0,5)	0	0
Fehlende Wirksamkeit	0	0	0	0	0	0	0	0
Non-Compliance mit Behandlung	1 (0,5)	1 (1,0)	0	0	2 (0,5)	0	0	0
Protokollverletzung	0	0	0	0	0	1 (0,5)	0	0
Lost-to-follow-up	5 (2,4)	1 (1,0)	0	0	2 (0,5)	4 (2,0)	0	0
Sponsor brach Studie ab	0	0	0	0	0	0	0	0
Krankheitsprogression	0	0	0	0	0	0	0	0
Serokonversion (anti-HBs)	0	0	0	0	1 (0,3)	0	0	0

Studie	Therapienaive Patienten							
	GS108		GS108-C		GS110		GS110-C	
	TAF N=209	TDF N=99	TAF N=53	TDF N=26	TAF N=393	TDF N=204	TAF 72	TDF 32
Behandlung bis zum Datenschnitt abgeschlossen	99 (47,4)	49 (49,5)	0	0	151 (38,4)	78 (38,2)	0	0
Übertritt in die Erweiterungsphase bis zum Datenschnitt	99 (47,4)	49 (49,5)	0	0	152 (38,7)	78 (38,2)	0	0
Verbleib in Erweiterungsphase bis zum Datenschnitt	99 (47,4)	47 (47,5)	0	0	146 (37,2)	76 (37,3)	0	0
Vorzeitiger Abbruch der Erweiterungsphase bis zum Datenschnitt	0	2 (2,0)[a]	0	0	6 (1,5)[b]	2 (1,0)[c]	0	0
Vorzeitiger Abbruch der Studie	15 (7,2)	7 (7,1)	2 (3,8)	2 (7,7)	36 (9,2)	23 (11,3)	4 (5,6)	2 (6,3)
Gründe								
Einverständnis zurückgezogen	5 (2,4)	3 (3,0)	1 (1,9)	0	24 (6,1)	9 (4,4)	2 (2,8)	0
UE	3 (1,4)	2 (2,0)	0	1 (3,8)	0	2 (1,0)	0	0
Schwangerschaft	0	1 (1,0)	0	0	7 (1,8)	1 (0,5)	2 (2,8)	1 (3,1)
Prüfarzt Entscheidung	1 (0,5)	0	1 (1,9)	1 (3,8)	4 (1,0)	2 (1,0)	0	0
Protokoll-spezifiziertes Abbruchkriterium	0	0	0	0	0	0	0	0
Tod	0	1 (1,0)	0	0	2 (0,5)	1 (0,5)	0	0
Fehlende Wirksamkeit	0	0	0	0	0	0	0	0
Non-Compliance mit Behandlung	1 (0,5)	1 (1,0)	0	0	1 (0,3)	2 (1,0)	0	0
Protokollverletzung	0	0	0	0	0	1 (0,5)	0	0
Lost-to-follow-up	5 (2,4)	1 (1,0)	0	0	2 (0,5)	4 (2,0)	0	1 (3,1)
Sponsor brach Studie ab	0	0	0	0	0	0	0	0

Studie	Therapienaive Patienten							
	GS108		GS108-C		GS110		GS110-C	
	TAF N=209	TDF N=99	TAF N=53	TDF N=26	TAF N=393	TDF N=204	TAF 72	TDF 32
Krankheitsprogression	0	0	0	0	0	0	0	0
Serokonversion (anti-HBs)	0	0	0	0	0	0	0	0
Studie abgeschlossen	0	0	0	0	0	0	0	0
Bis Datenschnitt noch in Studie	194 (92,8)	90 (90,9)	51 (96,2)	24 (92,3)	353 (89,8)	182 (89,2)	68 (94,4)	30 (93,8)

a: Ein Patient brach die Erweiterungsphase aufgrund von Schwangerschaft ab und ein Patient zog sein Einverständnis zurück.
b: Ein Patient brach die Erweiterungsphase aufgrund von Schwangerschaft ab und fünf Patienten zogen ihr Einverständnis zurück.
c: Ein Patient brach die Erweiterungsphase aufgrund von Non-Compliance mit der Behandlung ab und ein Patienten aufgrund von UE.
Anti-HBs=Antikörper gegen HBsAg, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, UE=Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-14: Patientendisposition – RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C), therapieerfahrene Patienten, Safety-Population)

Studie	Therapieerfahrene Patienten							
	GS108		GS108-C		GS110		GS110-C	
	TAF N=76	TDF N=41	TAF N=51	TDF N=24	TAF N=188	TDF N=88	TAF N=51	TDF N=25
Vorzeitiger Abbruch der Studienbehandlung	4 (5,3)	4 (9,8)	2 (3,9)	1 (4,2)	15 (8,0)	7 (8,0)	0	1(4,0)
Gründe								
Einverständnis zurückgezogen	1 (1,3)	2 (4,9)	1 (2,0)	1 (4,2)	1 (0,5)	3 (3,4)	0	1 (4,0)
UE	1 (1,3)	0	0	0	5 (2,7)	0	0	0

Studie	Therapieerfahrene Patienten							
	GS108		GS108-C		GS110		GS110-C	
	TAF N=76	TDF N=41	TAF N=51	TDF N=24	TAF N=188	TDF N=88	TAF N=51	TDF N=25
Schwangerschaft	0	1 (2,4)	0	0	1 (0,5)	0	0	0
Prüfarzt Entscheidung	0	1 (2,4)	1 (2,0)	0	3 (1,6)	1 (1,1)	0	0
Protokoll-spezifiziertes Abbruchkriterium	1 (1,3)	0	0	0	1 (0,5)	1 (1,1)	0	0
Tod	0	0	0	0	0	0	0	0
Fehlende Wirksamkeit	0	0	0	0	1 (0,5)	1 (1,1)	0	0
Non-Compliance mit Behandlung	0	0	0	0	1 (0,5)	1 (1,1)	0	0
Protokollverletzung	0	0	0	0	0	0	0	0
Lost-to-follow-up	1 (1,3)	0	0	0	2 (1,1)	0	0	0
Sponsor brach Studie ab	0	0	0	0	0	0	0	0
Krankheitsprogression	0	0	0	0	0	0	0	0
Serokonversion (anti-HBs)	0	0	0	0	0	0	0	0
Behandlung bis zum Datenschnitt abgeschlossen	35 (46,1)	17 (41,5)	0	0	75 (39,9)	36 (40,9)	0	0
Übertritt in die Erweiterungsphase bis zum Datenschnitt	35 (46,1)	17 (41,5)	0	0	75 (39,9)	36 (40,9)	0	0
Verbleib in Erweiterungsphase bis zum Datenschnitt	35 (46,1)	17 (41,5)	0	0	70 (37,2)[a]	34 (38,6)[b]	0	0
Vorzeitiger Abbruch der Erweiterungsphase bis zum Datenschnitt	0	0	0	0	5 (2,7)	2 (2,3)	0	0
Vorzeitiger Abbruch der Studie	4 (5,3)	4 (9,8)	2 (3,9)	1 (4,2)	17 (9,0)	8 (9,1)	0	1 (4,0)
Gründe								

Studie	Therapieerfahrene Patienten							
	GS108		GS108-C		GS110		GS110-C	
	TAF N=76	TDF N=41	TAF N=51	TDF N=24	TAF N=188	TDF N=88	TAF N=51	TDF N=25
Einverständnis zurückgezogen	0	2 (4,9)	1 (2,0)	1 (4,2)	5 (2,7)	5 (5,7)	0	1 (4,0)
UE	1 (1,3)	0	0	0	2 (1,1)	0	0	0
Schwangerschaft	0	1 (2,4)	0	0	0	0	0	0
Prüfarzt Entscheidung	0	1 (2,4)	1 (2,0)	0	4 (2,1)	0	0	0
Protokoll-spezifiziertes Abbruchkriterium	1 (1,3)	0	0	0	1 (0,5)	1 (1,1)	0	0
Tod	0	0	0	0	0	0	0	0
Fehlende Wirksamkeit	0	0	0	0	2 (1,1)	1 (1,1)	0	0
Non-Compliance mit Behandlung	0	0	0	0	1 (0,5)	1 (1,1)	0	0
Protokollverletzung	0	0	0	0	0	0	0	0
Lost-to-follow-up	2 (2,6)	0	0	0	2 (1,1)	0	0	0
Sponsor brach Studie ab	0	0	0	0	0	0	0	0
Krankheitsprogression	0	0	0	0	0	0	0	0
Serokonversion (anti-HBs)	0	0	0	0	0	0	0	0
Studie abgeschlossen	0	0	0	0	0	0	0	0
Bis Datenschnitt noch in Studie	72 (94,7)	37 (90,2)	49 (96,1)	23 (95,8)	171 (91,0)	80 (90,9)	51 (100)	24 (96,0)

a: Je ein Patient brach die Erweiterungsphase aufgrund von fehlender Wirksamkeit und Serokonversion (anti-HBs) ab, drei Patienten zogen ihr Einverständnis zurück.
b: Zwei Patienten zogen in der Erweiterungsphase ihr Einverständnis zurück.
Anti-HBs=Antikörper gegen HBsAg, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, UE=Unerwünschtes Ereignis

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 wird in einem randomisierten, doppelblinden und aktiv-kontrollierten Parallelgruppendesign durchgeführt. Es wurden therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit einer HBeAg-positiven CHB eingeschlossen und jeweils einmal täglich entweder mit TAF (25 mg) oder TDF (300 mg) behandelt.

Nach einer 45-tägigen Screening-Phase werden die Patienten 144 Wochen lang in einem doppelblinden Design behandelt. Anschließend haben die Patienten die Möglichkeit eines Roll-Overs in eine Erweiterungsphase, in der sie für bis zu 240 Wochen in einem offenen Design mit TAF behandelt werden (Woche 144 bis 384)[17].

Die Studie wird in einem doppel-blinden doppel-dummy Design durchgeführt. 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 (therapieerfahren vs. therapienaiv) stratifiziert. Gemäß der Präspezifizierung im Studienbericht gelten Patienten als therapieerfahren (oral antiviral vorbehandelt), wenn sie vor Studienbeginn mindestens 12 Wochen mit jeglichem NA behandelt waren. Patienten, die weniger als 12 Wochen mit NA vorbehandelt waren, gelten als therapienaiv (oral antiviral nicht-vorbehandelt); hier werden Daten zu vorbehandelten und nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten separat beschrieben. Im Gegensatz zur Präspezifizierung werden in der vorliegenden Nutzenbewertung Patienten als therapieerfahren betrachtet, die mindestens eine vorherige HBV-Behandlung erhalten haben, unabhängig von der Art oder Dauer der Therapie.

Die Studie ist international und multizentrisch, mit Zentren in den folgenden Ländern: Australien, Kanada, Frankreich, Hong Kong, Indien, Japan, Neuseeland, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Türkei, UK und USA.

[17] Zunächst war eine 96-wöchige verblindete Behandlungsphase mit anschließendem Roll-Over in eine 48-wöchige Erweiterungsphase geplant. Unter Amendment 3 wurde die verblindete Behandlungsphase auf 144 Wochen und die Erweiterungsphase auf 240 Wochen ausgedehnt. Patienten, die vor Inkrafttreten des Amendments bereits die 96-wöchige verblindete Behandlungphase abgeschlossen hatten und in die Erweiterungsphase eingetreten waren, hatten die Möglichkeit die offene Behandlung mit TAF bis Woche 384 fortzuführen.

Studie GS108-C

Die China-Kohorte der Studie GS108 wird ebenfalls in einem randomisierten, doppelblinden und aktiv-kontrollierten Parallelgruppendesign durchgeführt. Es wurden therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit einer HBeAg-positiven CHB eingeschlossen und jeweils einmal täglich entweder mit TAF (25 mg) oder TDF (300 mg) behandelt.

Nach einer 45-tägigen Screening-Phase werden die Patienten 144 Wochen lang in einem doppelblinden Design behandelt. Anschließend haben die Patienten die Möglichkeit eines Roll-Overs in eine Erweiterungsphase, in der sie für bis zu 240 Wochen in einem offenen Design mit TAF behandelt werden (Woche 144 bis 384)[18].

Die Studie wird in einem doppel-blinden doppel-dummy Design durchgeführt. Die Patienten wurden durch das 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 (therapieerfahren vs. therapienaiv) stratifiziert. Gemäß der Präspezifizierung im Studienbericht gelten Patienten als therapieerfahren (oral antiviral vorbehandelt), wenn sie vor Studienbeginn mindestens 12 Wochen mit jeglichem NA behandelt waren. Patienten, die weniger als 12 Wochen mit NA vorbehandelt waren, gelten als therapienaiv (oral antiviral nicht-vorbehandelt). Im Gegensatz zur Präspezifizierung werden in der vorliegenden Nutzenbewertung Patienten als therapieerfahren betrachtet, die mindestens eine vorherige HBV-Behandlung erhalten haben, unabhängig von der Art oder Dauer.

Die Studie ist international und multizentrisch, wobei in die China-Kohorte der Studie GS108 ausschließlich Patienten aus 29 Studienzentren in China eingeschlossen wurden.

Studie GS110

Die Studie GS110 wird in einem randomisierten, doppelblinden und aktiv-kontrollierten Parallelgruppendesign durchgeführt. Es wurden therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit einer HBeAg-negativen CHB eingeschlossen und jeweils einmal täglich entweder mit TAF (25 mg) oder TDF (300 mg) behandelt.

Nach einer 45-tägigen Screening-Phase werden die Patienten 144 Wochen lang in einem doppelblinden Design behandelt. Anschließend haben die Patienten die Möglichkeit eines Roll-Overs in eine Erweiterungsphase, in der sie für bis zu 240 Wochen in einem offenen Design mit TAF behandelt werden (Woche 144 bis 384)[17].

Die Studie wird in einem doppel-blinden doppel-dummy Design durchgeführt. Die Patienten wurden durch das IVRS/IWRS im Zuteilungsverhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme

[18] Alle Patienten der China-Kohorte wurden unter Amendment 3 des Studienprotokolls der Studie GS108 bzw. GS110 eingeschlossen, welches eine doppelblinde Behandlungsphase von 144 Wochen, gefolgt von einer offenen Erweiterungsphase von 240 Wochen vorsah.

randomisiert. Dabei wurde nach Plasma HBV-DNA-Spiegel ($<10^8$ IU/mL vs. $\geq 10^8$ IU/mL) und oral antiviralen Therapiestatus (therapieerfahren vs. therapienaiv) stratifiziert. Gemäß der Präspezifizierung im Studienbericht gelten Patienten als therapieerfahren (oral antiviral vorbehandelt), wenn sie vor Studienbeginn mindestens 12 Wochen mit jeglichem NA behandelt waren. Patienten, die weniger als 12 Wochen mit NA vorbehandelt waren, gelten als therapienaiv (oral antiviral nicht-vorbehandelt). Im Gegensatz zur Präspezifizierung werden in der vorliegenden Nutzenbewertung Patienten als therapieerfahren betrachtet, die mindestens eine vorherige HBV-Behandlung erhalten haben, unabhängig von der Art oder Dauer.

Die Studie ist international und multizentrisch mit Zentren in den folgenden Ländern: Australien, Bulgarien, Kanada, Frankreich, Hong Kong, Indien, Italien, Japan, Neuseeland, Polen, Rumänien, Russland, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Türkei, UK und USA.

Studie GS110-C

Die China-Kohorte der Studie GS110 wird ebenfalls in einem randomisierten, doppelblinden und aktiv-kontrollierten Parallelgruppendesign durchgeführt. Es wurden therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit einer HBeAg-negativen CHB eingeschlossen und jeweils einmal täglich entweder mit TAF (25 mg) oder TDF (300 mg) behandelt.

Nach einer 45-tägigen Screening-Phase werden die Patienten 144 Wochen lang in einem doppelblinden Design behandelt. Anschließend haben die Patienten die Möglichkeit eines Roll-Overs in eine Erweiterungsphase, in der sie für bis zu 240 Wochen in einem offenen Design mit TAF behandelt werden (Woche 144 bis 384)[18].

Die Studie wird in einem doppel-blinden doppel-dummy Design durchgeführt. 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 (therapieerfahren vs. therapienaiv) stratifiziert. Gemäß der Präspezifizierung im Studienbericht gelten Patienten als therapieerfahren (oral antiviral vorbehandelt), wenn sie vor Studienbeginn mindestens 12 Wochen mit jeglichem NA behandelt waren. Patienten, die weniger als 12 Wochen mit NA vorbehandelt waren, gelten als therapienaiv (oral antiviral nicht-vorbehandelt). Im Gegensatz zur Präspezifizierung werden in der vorliegenden Nutzenbewertung Patienten als therapieerfahren betrachtet, die mindestens eine vorherige HBV-Behandlung erhalten haben, unabhängig von der Art oder Dauer.

Die Studie ist international und multizentrisch, wobei in die China-Kohorte der Studie GS110 ausschließlich Patienten aus 25 Studienzentren in China eingeschlossen wurden.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei therapieerfahrenen Patienten

Der überwiegende Anteil (82,9% in Studie GS108 und 69,3% in Studie 110, jeweils kein Patient in den Studien GS108-C und GS110-C) der in die nutzenbewertungsrelevanten Zulassungsstudien eingeschlossenen, therapieerfahrenen und auf eine Therapie mit TDF randomisierten Patienten wurde vor Studienbeginn nicht mit TDF behandelt.

Die zVT bei **therapieerfahrenen Patienten** ist eine patientenindividuelle antivirale Therapie. Als einsetzbare Wirkstoffe für eine patientenindividuelle Therapie bei Erwachsenen kommen grundsätzlich die in der Indikation zugelassenen Substanzen TDF, Adefovir (ADV), ETV, Telbivudin (LdT), Lamivudin (LAM, in der Literatur auch als LMV, LVD oder 3TC abgekürzt), (PEG-)IFN-alfa-2a und IFN-alfa-2b in Frage. Aus dem Wortlaut der zVT folgt, dass sich eine individuelle antivirale Therapie aus Vorbehandlung und Umstellungsindikation ergibt. Um die Therapie der Vorgabe folgend zu individualisieren, sind therapieerfahrene Patienten mit einer Umstellungsindikation also auf eine entsprechend der patientenindividuellen Voraussetzungen zu bestimmende Therapie umzustellen. Die Umstellungsindikation ist dabei definiert als „insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen“ [2]. Im Umkehrschluss ist bei therapieerfahrenen Patienten, bei denen keine Umstellungsindikation vorliegt, eine Umstellung zur Therapieindividualisierung also medizinisch nicht notwendig – folglich entspricht in diesem Fall die Fortführung der bestehenden Therapie einer individuellen antiviralen Therapie und damit der festgelegten zVT.

Die zVT für therapieerfahrene Patienten ist somit abhängig vom untersuchten Patientenkollektiv:

- Therapieerfahrene erwachsene Patienten, bei denen eine Umstellungsindikation vorliegt: Wechsel auf eine individuelle 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.

- Therapieerfahrene erwachsene Patienten, bei denen keine Umstellungsindikation – insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen – vorliegt: Fortführung der bestehenden Therapie.

Der Einschluss von nicht mit TDF vorbehandelten Patienten in klinische Studien zum Vergleich von TAF und TDF, gleichbedeutend mit einem Substanzwechsel sowohl im experimentellen als auch im Vergleichsarm, lässt grundsätzlich den Rückschluss zu, dass die Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes nicht optimal versorgt waren und somit eine Umstellungsindikation vorlag. Ein weiterer Hinweis hierauf ist das Einschlusskriterium der Studien zur Viruslast zum Screening (HBV-DNA>$2x10^4$ IU/mL), welches unter Umständen auf eine Umstellungsindikation hindeuten kann. Von einem virologischen Versagen ist allerdings erst auszugehen, wenn die Viruslast über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten nicht um mehr als $1_{log}10$ IU/ml abnimmt und über der Nachweisgrenze liegt [13]. Da die Viruslast jedoch nicht über einen längeren Zeitraum vor Studienbeginn erfasst wurde, kann keine Aussage getroffen werden, wie viele Patienten zum Studieneinschluss ein virologisches Versagen aufwiesen. Grundsätzlich kommen als Gründe für eine suboptimale Versorgung – entsprechend einer Umstellungsindikation - virologisches Versagen bzw. das Auftreten von Resistenzen oder Unverträglichkeiten gegenüber der bisherigen Therapie in

Frage. Um die Therapie adäquat zu individualisieren, müssen therapieerfahrene Patienten mit einer Umstellungsindikation entsprechend der patientenindividuellen Voraussetzungen auf eine neue Therapie umgestellt werden. Allerdings kann keiner der oben genannten Gründe für einen notwendigen Therapiewechsel mit ausreichender Sicherheit für die Patienten ausgeschlossen oder nachgewiesen werden.

Die zuletzt 2011 aktualisierte und sich derzeit in Überarbeitung befindliche deutsche S3-Leitlinie empfiehlt 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. Die aktuelle Leitlinie der WHO, die 2017 aktualisierte Leitlinie der EASL sowie das Update der Leitlinie der American Association for the Study of Liver (AASLD) empfehlen zusätzlich bereits die Behandlung mit TAF [10, 11, 13, 14, 18]. Sowohl TDF als auch ETV weisen eine hohe Resistenzbarriere auf; unter TDF (bzw. Tenofovir) sind jedoch im Gegensatz zu ETV auch in der Langzeitbeobachtung keine Resistenzen nachgewiesen worden [13, 14, 37, 64-66]. Unter Betrachtung der Leitlinienempfehlungen kann davon ausgegangen werden, dass für den Großteil der nicht mit TDF vorbehandelten Patienten eine Umstellung auf TDF die optimale Therapieoption darstellt. Nichtsdestotrotz liegen dafür keine Nachweise vor und es kann in den Studien nicht nachvollzogen werden, ob die Umstellung auf eine Therapie mit TDF eine patientenindividuelle Entscheidung war.

Bei den Patienten, die bereits vor Einschluss in die Studie mit TDF vorbehandelt wurden, ist davon auszugehen, dass keine Umstellungsindikation vorlag, die einen Wechsel der Therapie medizinisch notwendig gemacht hätte. Andernfalls wäre ein Einschluss in die Studie aus klinischer und ethischer Sicht nicht vertretbar gewesen. Es kann angenommen werden, dass für diese Patienten die bestehende Therapie bereits adäquat individualisiert war. Aufgrund der Voraussetzung, dass zum Screening eine HBV-DNA>$2x10^4$ IU/mL vorliegen musste und entsprechend ein virologisches Versagen nicht ausgeschlossen werden kann, verbleibt jedoch auch hier eine Unsicherheit hinsichtlich des Vorliegens einer Umstellungsindikation.

Angesichts der Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zVT bei therapieerfahrenen Patienten – einer patientenindividuellen Therapie – in den Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C werden die Ergebnisse zu dieser Patientenpopulation nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen. Aus Gründen der Transparenz und Vollständigkeit werden die Ergebnisse zu dieser Patientenpopulation jedoch im Weiteren vollumfänglich dargestellt.

Studienpopulation

Studie GS108

In Studie GS108 wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, die eine HBeAg-negative CHB aufweisen und therapienaiv oder therapieerfahren waren. Die Patienten mussten zum Screening eine HBV-DNA $\geq 2x10^4$ IU/mL und eine $eGFR_{CG}$ ≥ 50 mL/min aufweisen.

Außerdem mussten männliche Patienten zum Screening ein ALT-Level >60 Einheiten pro Liter (U/L) und weibliche Patienten ein ALT-Level >38 U/L aufweisen, welches jeweils ≤10xULN (Obergrenze des Normbereichs) liegen musste. Relevante Ausschlusskriterien waren unter anderem eine Schwangerschaft und eine Koinfektion mit Hepatitis C, HIV oder Hepatitis D.

Entsprechend der Festlegung des G-BA werden hier Ergebnisse, getrennt nach Vorbehandlungsstatus, präsentiert. Dabei werden, entgegen der Präspezifizierung in der Studie, therapienaive Patienten definiert als Patienten ohne vorherige HBV-Therapie jeglicher Art und Dauer und therapieerfahrene Patienten entsprechend als Patienten mit vorheriger HBV-Therapie jeglicher Art und Dauer.

Therapienaive Patienten

Die Patienten im TAF-Arm waren zu Baseline durchschnittlich 46 Jahre alt und 56,9% der Patienten sind männlich. Im TDF-Arm lag das mittlere Alter bei 49 Jahren und 56,6% der Patienten sind männlich. Der mittlere BMI zu Baseline lag in beiden Armen bei 24,7 kg/m^2. Der Großteil der Patienten ist asiatischer Herkunft (72,7% vs. 75,8%) und die zweitgrößte Gruppe bildeten kaukasische Patienten (23,0% vs. 21,2%). Die HBV-DNA lag zu Baseline im Mittel bei 5,7 $\log_{10}$ IU/mL im TAF-Arm bzw. bei 5,6 $\log_{10}$ IU/mL im TDF-Arm. Der Großteil der Patienten (83,7% vs. 85,9%) hatte eine HBV-DNA zu Baseline <10^7 IU/mL. Der mittlere ALT-Wert zu Baseline betrug im TAF-Arm 88 U/L und im TDF-Arm 81 U/L. Der Großteil der Patienten (74,6% vs. 78,8%) wies ein ALT-Level zu Baseline >ULN und ≤5xULN nach den Kriterien des Zentrallabors auf. Auch bei Einstufung durch die AASLD wies der überwiegende Anteil der Patienten (80,9% vs. 82,8%) ein ALT-Level zu Baseline >ULN und ≤5xULN auf. Bei je einem Patienten pro Behandlungsarm hatte sich der HBeAg-Status seit dem Zeitpunkt des Screenings von negativ zu positiv geändert. Die meisten Patienten weisen eine CHB vom Genotyp B (22,0% vs. 35,4%), C (38,3% vs. 30,0%) oder D (31,6% vs. 26,3%) auf. Außerdem weisen 5,7% der Patienten im TAF-Arm und 3,0% der Patienten im TDF-Arm eine CHB vom Genotyp A auf. Fünf (2,4%) TAF-Patienten und zwei (2,0%) TDF-Patienten weisen eine CHB vom Genotyp E auf. Zwei (2,0%) Patienten im TDF-Arm weisen eine CHB vom Genotyp H auf. Der Genotyp eines TDF-Patienten war zu Baseline unbekannt. Die Patienten waren im TAF-Arm zu Baseline durchschnittlich 7,6 Jahre und im TDF-Arm 8,6 Jahre an einer CHB erkrankt. 8,6% der Patienten im TAF-Arm und 12,1% der Patienten im TDF-Arm weisen eine Zirrhose-Vorgeschichte auf. Der mittlere FibroTest Score betrug zu Baseline 0,42 bei den TAF-Patienten und 0,44 bei den TDF-Patienten. Die $eGFR_{CG}$ lag zu Baseline im TAF-Arm im Mittel bei 104,5 mL/min und im TDF-Arm bei 98,7 mL/min. Die $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ lag zu Baseline im TAF-Arm im Mittel bei 99,6 mL/min und im TDF-Arm bei 96,7 mL/min (siehe Tabelle 4-11).

Lediglich 7,2% der TAF-Patienten und 7,1% der TDF-Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab. Hauptabbruchgründe waren ein zurückgezogenes Einverständnis und UE. Bis zum Datenschnitt zu Woche 96 waren bereits 47,4% der TAF-Patienten und 49,5% der TDF-Patienten in die Erweiterungsphase der Studie übergetreten. Zwei (2,0%) TDF-Patienten brachen die Erweiterungsphase vorzeitig ab. 7,2% der TAF-Patienten und 7,1% der TDF-

Patienten brachen die Studie vorzeitig ab. Hauptabbruchgründe waren ein zurückgezogenes Einverständnis, UE und Lost-to-follow-up (siehe Tabelle 4-13).

Insgesamt kann hinsichtlich aller Aspekte von einer guten Balanciertheit zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen werden.

Therapieerfahrene Patienten

Die Patienten im TAF-Arm waren durchschnittlich 45 Jahre alt und 71,1% der Patienten waren männlich. Im TDF-Arm lag das mittlere Alter bei 47 Jahren und 73,2% der Patienten waren männlich. Der mittlere BMI lag zu Baseline im TAF-Arm bei 24,2 kg/m^2 und im TDF-Arm bei 25,4 kg/m^2. Der Großteil der Patienten war asiatischer Herkunft (69,7% vs. 63,4%), die zweitgrößte Gruppe bildeten kaukasische Patienten (30,3% vs. 34,1%). Die HBV-DNA lag zu Baseline im Mittel bei 5,8 $\log_{10}$ IU/mL im TAF-Arm bzw. bei 6,1 $\log_{10}$ IU/mL im TDF-Arm. Der Großteil der Patienten (72,4% vs. 75,6%) hatte eine HBV-DNA zu Baseline $<10^7$ IU/mL. Der mittlere ALT-Wert zu Baseline betrug im TAF-Arm 110 U/L und im TDF-Arm bei 124 U/L. Der Großteil der Patienten (69,7% vs. 75,6%) wies ein ALT-Level zu Baseline >ULN und ≤5xULN nach den Kriterien des Zentrallabors auf. Auch bei Einstufung durch die AASLD wies der überwiegende Anteil der Patienten (76,3% vs. 73,2%) ein ALT-Level zu Baseline >ULN und ≤5xULN auf. Bei je einem Patienten pro Behandlungsarm hatte sich der HBeAg-Status seit dem Zeitpunkt des Screenings von negativ zu positiv geändert. Die meisten Patienten wiesen eine CHB vom Genotyp B (18,4% vs. 12,2%), C (46,1% vs. 41,5%) oder D (31,6% vs. 39,0%) auf. Außerdem wiesen 3,9% der Patienten im TAF-Arm und 7,3% der Patienten im TDF-Arm eine CHB vom Genotyp A auf. Die Patienten waren zu Baseline im TAF-Arm durchschnittlich 11,1 Jahre und im TDF-Arm 10,9 Jahre HBV-positiv. 78,9% der TAF-Patienten und 75,6% der TDF-Patienten hatten eine NA-Vorbehandlung erhalten. Eine antivirale Vorbehandlung mit Interferon hatten 38,2% der TAF-Patienten und 46,3% der TDF-Patienten erhalten. 7,9% der Patienten im TAF-Arm und 4,9% der Patienten im TDF-Arm weisen eine Zirrhose-Vorgeschichte auf. Der FibroTest Score lag zu Baseline im Mittel in beiden Armen bei 0,47. Die $eGFR_{CG}$ lag zu Baseline im TAF-Arm im Mittel bei 105,1 mL/min und im TDF-Arm bei 104,3 mL/min. Die $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ lag zu Baseline im TAF-Arm im Mittel bei 100,3 mL/min und im TDF-Arm bei 96,7 mL/min (siehe Tabelle 4-12).

Im TAF-Arm brachen 5,3% der Patienten und im TDF-Arm 9,8% der Patienten die Behandlung vorzeitig ab. Hauptabbruchgrund war ein zurückgezogenes Einverständnis. Bis zum Datenschnitt zu Woche 96 waren bereits 46,1% der TAF-Patienten und 41,5% der TDF-Patienten in die Erweiterungsphase der Studie übergetreten. Ebenfalls 5,3% der TAF-Patienten und 9,8% der TDF-Patienten brachen die Studie vorzeitig ab. Abbruchgründe waren z. B. ein zurückgezogenes Einverständnis und UE (siehe Tabelle 4-14).

Insgesamt kann hinsichtlich aller Aspekte von einer guten Balanciertheit zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen werden.

Die Ergebnisse für Wirksamkeitsendpunkte werden basierend auf dem Full-Analysis-Set (FAS), getrennt nach therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten, dargestellt. Darin

werden alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben, gemäß ihrer Randomisierung berücksichtigt. 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 therapienaiven und therapieerfahrenen 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. Auf die Darstellung des Datenschnitts zu Woche 144 wird verzichtet, da zu diesem Zeitpunkt bereits rund 50% aller Patienten in die offene Erweiterungsphase übergetreten waren. Aufgrund der deutlich reduzierten verbleibenden Patientenzahl werden die Ergebnisse der Analysen zu Woche 144 als nicht mehr ausreichend valide erachtet.

Studie GS108-C

Auch in die China-Kohorte der Studie GS108 wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, die eine HBeAg-negative CHB aufweisen und therapienaiv oder therapieerfahren waren. Die Patienten mussten zum Screening eine HBV-DNA $\geq 2x10^4$ IU/mL und eine $eGFR_{CG}$ ≥50 mL/min aufweisen. Außerdem mussten männliche Patienten zum Screening ein ALT-Level >60 U/L und weibliche Patienten ein ALT-Level >38 U/L aufweisen, welches jeweils ≤10xULN (Obergrenze des Normbereichs) liegen musste. Relevante Ausschlusskriterien waren unter anderem eine Schwangerschaft und eine Koinfektion mit Hepatitis C, HIV oder Hepatitis D.

Entsprechend der Festlegung des G-BA werden hier Ergebnisse, getrennt nach Vorbehandlungsstatus, präsentiert. Dabei werden, entgegen der Präspezifizierung in der Studie, therapienaive Patienten definiert als Patienten ohne vorherige HBV-Therapie jeglicher Art und Dauer und therapieerfahrene Patienten entsprechend als Patienten mit vorheriger HBV-Therapie jeglicher Art und Dauer.

Therapienaive Patienten

Die Patienten im TAF-Arm waren zu Baseline durchschnittlich 42 Jahre alt und 69,8% der Patienten sind männlich. Im TDF-Arm lag das mittlere Alter bei 46 Jahren und 69,2% der Patienten sind männlich. Der mittlere BMI lag zu Baseline im TAF-Arm bei 24,5 kg/m^2 und im TDF-Arm bei 24,2 kg/m^2. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten sind asiatischer Herkunft. Die HBV-DNA lag zu Baseline im Mittel bei 5,5 log_{10} IU/mL im TAF-Arm bzw. bei 5,2 log_{10} IU/mL im TDF-Arm. Der Großteil der Patienten (79,2% vs. 88,5%) hatte eine HBV-DNA zu Baseline $<10^7$ IU/mL. Der mittlere ALT-Wert zu Baseline betrug im TAF-Arm 125 U/L und im TDF-Arm 185 U/L. Der Großteil der Patienten (69,8% vs. 53,8%) wies ein ALT-Level zu Baseline >ULN und ≤5xULN nach den Kriterien des Zentrallabors auf. Auch bei Einstufung durch die AASLD wies der überwiegende Anteil der Patienten (71,7% vs. 65,4%) ein ALT-Level zu Baseline >ULN und ≤5xULN auf. Bei einem Patienten

im TDF-Arm hatte sich der HBeAg-Status seit dem Zeitpunkt des Screenings von negativ zu positiv geändert. Die Patienten weisen entweder eine CHB vom Genotyp B (50,9% vs. 38,5%) oder C (47,2% vs. 61,5%) auf. Ein Patient unter Behandlung mit TAF weist eine CHB vom Genotyp B/C auf. Die Patienten waren zu Baseline im TAF-Arm durchschnittlich 8,9 Jahre und im TDF-Arm 10,9 Jahre HBV-positiv. Keiner der Patienten weist eine Zirrhose-Vorgeschichte auf, wobei der Zirrhose-Status bei 77,4% der TAF-Patienten und bei 80,8% der TDF-Patienten unbestimmt oder unbekannt war. Der mittlere FibroTest Score zu Baseline betrug 0,46 bei den TAF-Patienten und 0,53 bei den TDF-Patienten. Die $eGFR_{CG}$ lag zu Baseline im TAF-Arm im Mittel bei 114,3 mL/min und im TDF-Arm bei 105,3 mL/min. Die $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ lag zu Baseline im TAF-Arm im Mittel bei 105,7 mL/min und im TDF-Arm bei 102,9 mL/min (siehe Tabelle 4-11).

Lediglich 3,8% der TAF-Patienten und 7,7% der TDF-Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab. Jeweils ebenso viele Patienten brachen die Studie vorzeitig ab. Abbruchgründe waren ein zurückgezogenes Einverständnis, UE und Entscheidung des Prüfarztes (siehe Tabelle 4-13).

Insgesamt kann hinsichtlich aller Aspekte von einer guten Balanciertheit zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen werden.

Therapieerfahrene Patienten

Die Patienten im TAF-Arm waren durchschnittlich 41 Jahre alt und 72,5% der Patienten sind männlich. Im TDF-Arm lag das mittlere Alter bei 44 Jahren und 83,3% der Patienten sind männlich. Der mittlere BMI lag zu Baseline im TAF-Arm bei 23,9 kg/m^2 und im TDF-Arm bei 24,3 kg/m^2. Alle eingeschlossenen Patienten sind asiatischer Herkunft. Die HBV-DNA lag zu Baseline im Mittel bei 5,6 log_{10} IU/mL im TAF-Arm bzw. bei 5,5 log_{10} IU/mL im TDF-Arm. Der Großteil der Patienten (68,6% vs. 66,7%) hatte eine HBV-DNA zu Baseline $<10^7$ IU/mL. Der mittlere ALT-Wert zu Baseline betrug im TAF-Arm 113 U/L und im TDF-Arm 141 U/L. Bei 5,9% der TAF-Patienten und bei 4,2% der TDF-Patienten hatte sich der HBeAg-Status seit dem Zeitpunkt des Screenings von negativ zu positiv geändert. Der Großteil der Patienten (66,7% vs. 54,2%) wies ein ALT-Level zu Baseline >ULN und ≤5xULN nach den Kriterien des Zentrallabors auf. Auch bei Einstufung durch die AASLD wies der überwiegende Anteil der Patienten (58,8% vs. 58,3%) ein ALT-Level zu Baseline >ULN und ≤5xULN auf. Die meisten Patienten weisen eine CHB vom Genotyp B (49,0% vs. 33,3%) oder C (43,1% vs. 66,7%) auf. Außerdem weisen 3,9% der Patienten im TAF-Arm eine CHB vom Genotyp D auf. Ein Patient im TAF-Arm weist eine CHB vom Genotyp B/C, der Genotyp eines TAF-Patienten war unbekannt. Die Patienten waren im TAF-Arm durchschnittlich 11,9 Jahre und im TDF-Arm 10,0 Jahre HBV-positiv. 80,4% der TAF-Patienten und 83,3% der TDF-Patienten hatten eine NA-Vorbehandlung erhalten. Eine antivirale Vorbehandlung mit IFN hatten 39,2% der TAF-Patienten und 25,0% der TDF-Patienten erhalten. 2,0% der Patienten im TAF-Arm und 16,7% der Patienten im TDF-Arm weisen eine Zirrhose-Vorgeschichte auf. Der FibroTest Score lag zu Baseline im Mittel im TAF-Armen bei 0,46 und im TDF-Arm bei 0,47. Die $eGFR_{CG}$ lag zu Baseline im TAF-Arm im Mittel bei 113,2 mL/min und im TDF-Arm bei 106,2 mL/min. Die $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ lag zu

Baseline im TAF-Arm im Mittel bei 108,0 mL/min und im TDF-Arm bei 100,3 mL/min (siehe Tabelle 4-12).

Im TAF-Arm brachen 3,9% der Patienten und im TDF-Arm 4,2% der Patienten die Behandlung vorzeitig ab. Jeweils ebenso viele Patienten brachen die Studie vorzeitig ab. Abbruchgründe waren ein zurückgezogenes Einverständnis und Entscheidung des Prüfarztes (siehe Tabelle 4-14).

Insgesamt kann hinsichtlich aller Aspekte von einer guten Balanciertheit zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen werden.

Die Ergebnisse für Wirksamkeitsendpunkte werden basierend auf dem FAS, getrennt nach therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten, dargestellt. Darin werden alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben, gemäß ihrer Randomisierung berücksichtigt. 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 therapienaiven und therapieerfahrenen 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 CHB aufwiesen und therapienaiv oder therapieerfahren waren. Die Patienten mussten zum Screening eine HBV-DNA $\geq 2x10^4$ IU/mL und eine $eGFR_{CG}$ ≥ 50 mL/min aufweisen. Außerdem mussten männliche Patienten zum Screening ein ALT-Level >60 U/L und weibliche Patienten ein ALT-Level >38 U/L aufweisen, welches jeweils ≤10xULN liegen musste. Relevante Ausschlusskriterien waren unter anderem eine Schwangerschaft und eine Koinfektion mit Hepatitis C, HIV oder Hepatitis D.

Entsprechend der Festlegung des G-BA werden hier Ergebnisse, getrennt nach Vorbehandlungsstatus, präsentiert. Dabei werden, entgegen der Präspezifizierung in der Studie, therapienaive Patienten definiert als Patienten ohne vorherige HBV-Therapie jeglicher Art und Dauer und therapieerfahrene Patienten entsprechend als Patienten mit vorheriger HBV-Therapie jeglicher Art und Dauer.

Therapienaive Patienten

Die Patienten im TAF-Arm waren durchschnittlich 37 Jahre alt und 60,1% der Patienten sind männlich. Im TDF-Arm lag das mittlere Alter bei 38 Jahren und 68,1% der Patienten sind männlich. Der mittlere BMI lag zu Baseline im TAF-Arm bei 23,6 kg/m^2 und im TDF-Arm

bei 24,0 kg/m^2. Der Großteil der Patienten ist asiatischer Herkunft (86,8% vs. 82,8%), die zweitgrößte Gruppe bildeten kaukasische Patienten (12,7% vs. 14,2%). Die HBV-DNA im TAF-Arm lag zu Baseline im Mittel bei 7,6 $\log_{10}$ IU/mL und im TDF-Arm bei 7,7 $\log_{10}$ IU/mL. Der Großteil der Patienten (53,4% vs. 52,5%) hatte eine HBV-DNA zu Baseline <10^8 IU/mL. Der mittlere ALT-Wert zu Baseline lag im TAF-Arm bei 108 U/L und im TDF-Arm bei 124 U/L. Der Großteil der Patienten (81,7% vs. 77,9%) wies ein ALT-Level zu Baseline >ULN und ≤5xULN nach den Kriterien des Zentrallabors auf. Auch bei Einstufung durch die AASLD wies der überwiegende Anteil der Patienten (70,7% vs. 72,5%) ein ALT-Level zu Baseline >ULN und ≤5xULN auf. Im TAF-Arm hatte sich der HBeAg-Status seit dem Zeitpunkt des Screenings bei 3,1% der Patienten und im TDF-Arm bei 1,0% der Patienten von positiv zu negativ geändert. Die meisten Patienten weisen eine CHB vom Genotyp B (19,3% vs. 17,6%), C (51,9% vs. 53,4%) oder D (22,1% vs. 18,6%) auf. Außerdem weisen 5,6% der Patienten im TAF-Arm und 8,8% der Patienten im TDF-Arm eine CHB vom Genotyp A auf. Eine CHB vom Genotyp E weist je ein Patient in jedem Arm auf. 0,8% der TAF-Patienten und 1,0% der TDF-Patienten weisen eine CHB vom Genotyp F auf. Die Patienten waren zu Baseline im TAF-Arm durchschnittlich 5,2 Jahre und im TDF-Arm 5,4 Jahre HBV-positiv. 6,3% der Patienten im TAF-Arm und 9,3% der Patienten im TDF-Arm weisen eine Zirrhose-Vorgeschichte auf. Der FibroTest Score lag zu Baseline im Mittel in beiden Armen bei 0,33. Die $eGFR_{CG}$ zu Baseline betrug in beiden Armen im Mittel 112,1 mL/min. Die $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ lag zu Baseline im TAF-Arm im Mittel bei 108,1 mL/min und im TDF-Arm bei 106,5 mL/min (siehe Tabelle 4-11).

Lediglich 9,2% der TAF-Patienten und 11,3% der TDF-Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab. Hauptabbruchgrund war ein zurückgezogenes Einverständnis. Bis zum Datenschnitt zu Woche 96 waren 38,7% der TAF-Patienten und 38,2% der TDF-Patienten in die Erweiterungsphase der Studie übergetreten. 1,5% der Patienten im TAF-Arm und 1,0% der Patienten im TDF-Arm brachen die Erweiterungsphase vorzeitig ab. Die Studie vorzeitig abgebrochen haben 9,2% der TAF-Patienten und 11,3% der TDF-Patienten. Hauptabbruchgrund war ein zurückgezogenes Einverständnis (siehe Tabelle 4-13).

Insgesamt kann hinsichtlich aller Aspekte von einer guten Balanciertheit zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen werden.

Therapieerfahrene Patienten

Die Patienten in beiden Armen waren durchschnittlich 38 Jahre alt. 71,8% der TAF-Patienten und 56,8% der TDF-Patienten sind männlich. Der mittlere BMI lag zu Baseline im TAF-Arm bei 24,2 kg/m^2 und im TDF-Arm bei 24,4 kg/m^2. Der Großteil der Patienten ist asiatischer Herkunft (75,0% vs. 71,6%), die zweitgrößte Gruppe bildeten kaukasische Patienten (24,5% vs. 26,1%). Die HBV-DNA lag zu Baseline im Mittel in beiden Armen bei 7,5 $\log_{10}$ IU/mL. Eine HBV-DNA zu Baseline ≥10^8 IU/mL hatten 47,3% der TAF-Patienten und 51,1% der TDF-Patienten. Der mittlere ALT-Wert zu Baseline lag im TAF-Arm bei 137 U/L und im TDF-Arm bei 129 U/L. Der Großteil der Patienten (79,3% vs. 75,0%) wies ein ALT-Level zu Baseline >ULN und ≤5xULN nach den Kriterien des Zentrallabors auf. Auch bei Einstufung durch die AASLD wies der überwiegende Anteil der Patienten (66,0% vs. 68,2%) ein ALT-

Level zu Baseline >ULN und ≤5xULN auf. Bei 1,1% der TAF-Patienten und bei 2,3% der TDF-Patienten hatte sich der HBeAg-Status seit dem Zeitpunkt des Screenings von positiv zu negativ geändert. Die meisten Patienten weisen eine CHB vom Genotyp B (12,8% vs. 13,6%), C (52,7% vs. 50,0%) oder D (25,0% vs. 28,4%) auf. Außerdem weisen 9,0% der Patienten im TAF-Arm und 8,0% der Patienten im TDF-Arm eine CHB vom Genotyp A und ein Patient (0,5%) im TAF-Arm eine CHB vom Genotyp H auf. Die Patienten waren zu Baseline im TAF-Arm durchschnittlich 8,6 Jahre und im TDF-Arm 8,4 Jahre HBV-positiv. 80,3% der TAF-Patienten und 87,5% der TDF-Patienten hatten eine NA-Vorbehandlung erhalten. Eine antivirale Vorbehandlung mit IFN hatten 41,5% der TAF-Patienten und 31,8% der TDF-Patienten erhalten. 8,5% der Patienten im TAF-Arm und 5,8% der Patienten im TDF-Arm weisen eine Zirrhose-Vorgeschichte auf. Der FibroTest Score lag zu Baseline im Mittel bei 0,38 bei den TAF-Patienten und bei 0,32 bei den TDF-Patienten. Die $eGFR_{CG}$ lag zu Baseline im TAF-Arm im Mittel bei 117,1 mL/min und im TDF-Arm bei 113,6 mL/min. Die $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ lag zu Baseline im TAF-Arm im Mittel bei 107,1 mL/min und im TDF-Arm bei 106,2 mL/min (siehe Tabelle 4-12).

Jeweils 8,0% der Patienten in beiden Armen brachen die Behandlung vorzeitig ab. Hauptabbruchgründe waren ein zurückgezogenes Einverständnis und UE. Bis zum Datenschnitt zu Woche 96 waren 39,9% der TAF-Patienten und 40,9% der TDF-Patienten in die Erweiterungsphase der Studie übergetreten. Die Erweiterungsphase vorzeitig abgebrochen haben 2,7% der Patienten im TAF-Arm und 2,3% der Patienten im TDF-Arm. 9,0% der TAF-Patienten und 9,1% der TDF-Patienten brachen die Studie vorzeitig ab. Hauptabbruchgrund war ein zurückgezogenes Einverständnis (siehe Tabelle 4-14).

Insgesamt kann hinsichtlich aller Aspekte von einer guten Balanciertheit zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen werden.

Die Ergebnisse für Wirksamkeitsendpunkte werden basierend auf dem FAS, getrennt nach therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten, dargestellt. Darin werden alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben, gemäß ihrer Randomisierung berücksichtigt. 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 therapienaiven und therapieerfahrenen 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. Auf die Darstellung des Datenschnitts zu Woche 144 wird verzichtet, da zu diesem Zeitpunkt bereits rund 50% aller Patienten in die offene Erweiterungsphase übergetreten waren. Aufgrund der deutlich reduzierten verbleibenden Patientenzahl werden die Ergebnisse der Analysen zu Woche 144 als nicht mehr ausreichend valide erachtet.

Studie GS110-C

Auch in die China-Kohorte der Studie GS110 wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, die eine HBeAg-positive CHB aufwiesen und therapienaiv oder therapieerfahren waren. Die Patienten mussten zum Screening eine HBV-DNA $\geq 2x10^4$ IU/mL und eine $eGFR_{CG}$ ≥50 mL/min aufweisen. Außerdem mussten männliche Patienten zum Screening ein ALT-Level >60 U/L und weibliche Patienten ein ALT-Level >38 U/L aufweisen, welches jeweils ≤10xULN liegen musste. Relevante Ausschlusskriterien waren unter anderem eine Schwangerschaft und eine Koinfektion mit Hepatitis C, HIV oder Hepatitis D.

Entsprechend der Festlegung des G-BA werden hier Ergebnisse, getrennt nach Vorbehandlungsstatus, präsentiert. Dabei werden, entgegen der Präspezifizierung in der Studie, therapienaive Patienten definiert als Patienten ohne vorherige HBV-Therapie jeglicher Art und Dauer und therapieerfahrene Patienten entsprechend als Patienten mit vorheriger HBV-Therapie jeglicher Art und Dauer.

Therapienaive Patienten

Die Patienten im TAF-Arm waren durchschnittlich 32 Jahre alt und 68,1% der Patienten sind männlich. Im TDF-Arm lag das mittlere Alter bei 34 Jahren und 75,0% der Patienten sind männlich. Der mittlere BMI zu Baseline lag im TAF-Arm bei 22,9 kg/m^2 und im TDF-Arm bei 23,1 kg/m^2. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten sind asiatischer Herkunft. Die HBV-DNA lag zu Baseline in beiden Armen im Mittel bei 7,5 log_{10} IU/mL. Eine HBV-DNA zu Baseline $<10^8$ IU/mL hatten 51,4% der TAF-Patienten und 62,5% der TDF-Patienten. Der mittlere ALT-Wert zu Baseline betrug im TAF-Arm 148 U/L und im TDF-Arm 171 U/L. Der Großteil der Patienten (68,1% vs. 65,6%) wies ein ALT-Level zu Baseline >ULN und ≤5xULN nach den Kriterien des Zentrallabors auf. Auch bei Einstufung durch die AASLD wies der überwiegende Anteil der Patienten (54,2% vs. 56,3%) ein ALT-Level zu Baseline >ULN und ≤5xULN auf. Bei 2,8% der TAF-Patienten hatte sich der HBeAg-Status seit dem Zeitpunkt des Screenings von positiv zu negativ geändert. Die Patienten weisen entweder eine CHB vom Genotyp B (22,2% vs. 31,3%) oder C (76,4% vs. 68,8%) auf. Der Genotyp eines TAF-Patienten war unbekannt. Die Patienten waren zu Baseline im TAF-Arm durchschnittlich 7,8 Jahre und im TDF-Arm 9,6 Jahre CHB-positiv. 2,8% der TAF-Patienten und 9,4% der TDF-Patienten weisen eine Zirrhose-Vorgeschichte auf. Der mittlere FibroTest Score zu Baseline betrug 0,34 bei den TAF-Patienten und 0,38 bei den TDF-Patienten. Die $eGFR_{CG}$ lag zu Baseline im TAF-Arm im Mittel bei 116,9 mL/min und im TDF-Arm bei 121,7 mL/min. Die $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ lag zu Baseline im TAF-Arm im Mittel bei 113,6 mL/min und im TDF-Arm bei 114,4 mL/min (siehe Tabelle 4-11).

Lediglich 5,6% der TAF-Patienten und 6,3% der TDF-Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab. Jeweils ebenso viele Patienten brachen die Studie vorzeitig ab. Abbruchgründe waren ein zurückgezogenes Einverständnis, Schwangerschaft und Lost-to-follow-up (siehe Tabelle 4-13).

Insgesamt kann hinsichtlich aller Aspekte von einer guten Balanciertheit zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen werden.

Therapieerfahrene Patienten

Die Patienten im TAF-Arm waren durchschnittlich 37 Jahre alt und 76,5% der Patienten sind männlich. Auch im TDF-Arm waren die Patienten durchschnittlich 37 Jahre alt und 80,0% der Patienten sind männlich. Der mittlere BMI zu Baseline lag im TAF-Arm bei 23,6 kg/m^2 und im TDF-Arm bei 23,8 kg/m^2. Alle eingeschlossenen Patienten sind asiatischer Herkunft. Die HBV-DNA lag zu Baseline im Mittel bei 6,7 log_{10} IU/mL im TAF-Arm bzw. bei 7,0 log_{10} IU/mL im TDF-Arm. Eine HBV-DNA zu Baseline $<10^8$ IU/mL hatten 72,5% der TAF-Patienten und 64,0% der TDF-Patienten. Der mittlere ALT-Wert zu Baseline betrug im TAF-Arm 94 U/L und im TDF-Arm 135 U/L. Der Großteil der Patienten (74,5% vs. 76,0%) wies ein ALT-Level zu Baseline >ULN und ≤5xULN nach den Kriterien des Zentrallabors auf. Auch bei Einstufung durch die AASLD wies der überwiegende Anteil der Patienten (70,6% vs. 68,0%) ein ALT-Level zu Baseline >ULN und ≤5xULN auf. Bei 5,9% der TAF-Patienten hatte sich der HBeAg-Status seit dem Zeitpunkt des Screening von positiv zu negativ geändert. Die Patienten weisen entweder eine CHB vom Genotyp B (43,1% vs. 20,0%) oder C (56,9% vs. 80,0%) auf. Die Patienten waren zu Baseline im TAF-Arm durchschnittlich 9,3 Jahre und im TDF-Arm 11,9 Jahre CHB-positiv. 86,3% der TAF-Patienten und 72,0% der TDF-Patienten hatten eine NA-Vorbehandlung erhalten. Eine antivirale Vorbehandlung mit IFN hatten 35,3% der TAF-Patienten und 36,0% der TDF-Patienten erhalten. 3,9% der Patienten im TAF-Arm und kein Patient im TDF-Arm weisen eine Zirrhose-Vorgeschichte auf. Der FibroTest Score lag zu Baseline im Mittel im TAF-Arm bei 0,41 und im TDF-Arm bei 0,42. Die $eGFR_{CG}$ lag zu Baseline im TAF-Arm im Mittel bei 116,2 mL/min und im TDF-Arm bei 115,4 mL/min. Die $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ lag zu Baseline in beiden Armen im Mittel bei 107,7 mL/min (siehe Tabelle 4-12).

Lediglich ein TDF-Patient brach die Behandlung vorzeitig ab und ein Patient brach die Studie vorzeitig ab. Abbruchgrund war ein zurückgezogenes Einverständnis (siehe Tabelle 4-14).

Insgesamt kann hinsichtlich aller Aspekte von einer guten Balanciertheit zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen werden.

Die Ergebnisse für Wirksamkeitsendpunkte werden basierend auf dem FAS, getrennt nach therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten, dargestellt. Darin werden alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben, gemäß ihrer Randomisierung berücksichtigt. 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 therapienaiven und therapieerfahrenen 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.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Population beider eingeschlossenen Studien (erwachsene Patienten mit CHB) entspricht genau der Zulassung in Deutschland und deckt sowohl therapienaive als auch therapieerfahrene 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 35 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 [23].

Therapienaive Patienten

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

Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) zeigen, dass die meisten Referenzfallmeldungen in Deutschland von Patienten im mittleren Erwachsenenalter stammen [67]. Fischer et al. berichten in ihrer bundesweiten Querschnittsstudie [68] ein Durchschnittsalter von 40 Jahren. Dies entspricht in etwa den in den Studien eingeschlossenen Patienten mit einem Durchschnittsalter von etwa 47 bzw. etwa 37 Jahren (GS108 bzw. GS110) und in den jeweiligen China-Kohorten von etwa 43 bzw. etwa 33 Jahren (GS108-C bzw. GS110-C).

In allen vier Studien wurden mehrheitlich Männer eingeschlossen, was ebenfalls der Geschlechterverteilung in Deutschland entspricht; verschiedene Untersuchungen berichten unter CHB-Patienten einen Männeranteil von 65% [68] bzw. 71% [69].

Der Anteil an Patienten mit Zirrhose-Vorgeschichte lag in Studie GS108 bei 9,7% und in Studie GS110 bei 7,3% und ist damit nur leicht geringer als der Anteil von 12% in der deutschen Patientenpopulation [68]. In den jeweiligen China-Kohorten lag der Anteil an Patienten mit Zirrhose-Vorgeschichte mit 0% (GS108-C) bzw. 4,8% (GS110-C) niedriger als in den anderen zwei Studien bzw. als in der deutschen Patientenpopulation.

Therapieerfahrene Patienten

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

Daten des RKI zeigen, dass die meisten Referenzfallmeldungen in Deutschland von Patienten im mittleren Erwachsenenalter stammen [67]. Fischer et al. berichten in ihrer bundesweiten Querschnittsstudie [68] 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 (GS108 bzw. GS110) und in den jeweiligen China-Kohorten von etwa 42 bzw. etwa 37 Jahren (GS108-C bzw. GS110-C).

In allen vier Studien wurden mehrheitlich Männer eingeschlossen, was ebenfalls der Geschlechterverteilung in Deutschland entspricht; verschiedene Untersuchungen berichten unter CHB-Infizierten einen Männeranteil von 65% [68] bzw. 71% [69].

Der Anteil der Patienten mit Zirrhose-Vorgeschichte lag in Studie GS108 bei etwa 6,8%, in Studie GS108-C bei etwa 6,7% und in Studie GS110 bei etwa 7,6% und ist damit nur leicht geringer als der Anteil von 12% in der deutschen Patientenpopulation [68]. In der Studie GS110-C lag der Anteil an Patienten mit Zirrhose-Vorgeschichte mit 2,7% niedriger als in den anderen drei Studien bzw. als 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 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zbAM

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verzerrungspotenzial

Da sowohl in den Studien GS108 und GS110 als auch in den beiden China-Kohorten 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 allen 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 alle 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 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zbAM

Studie	Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ)	Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung)	Serologisches Ansprechen (HBeAg-/HBsAg-Verlust und Serokonversion)	UE[a]
GS108	ja	ja	ja[b]	ja
GS108-C	ja	ja	ja[b]	ja
GS110	ja	ja	ja	ja
GS110-C	ja	ja	ja	ja

a: Unter dem Endpunkt UE werden folgende Endpunkte gemeinsam betrachtet: Mortalität, Gesamtrate UE, SUE, UE Grad 3-4, Therapieabbrüche aufgrund von UE und UE von Interesse
b: Da in diese Studien ausschließlich HBeAg-negative Patienten eingeschlossen wurden, wurde das serologische Ansprechen hier nur anhand von HBsAg-Verlust und Serokonversion (anti-HBs) untersucht.

ALT=Alaninaminotransferase, anti-HBs=Antikörper gegen HBsAg, DNA=Desoxyribonukleinsäure, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBsAg=Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, LLOQ=Untere Quantifizierungsgrenze, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis

4.3.1.3.1 Endpunkte – 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.

4.3.1.3.1.1 Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ) – RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ)

Studie	Operationalisierung
GS108	Anteil an Patienten mit HBV-DNA <LLOQ im Analysefenster, während sie sich in randomisierter Behandlung befanden
GS108-C	Anteil an Patienten mit HBV-DNA <LLOQ im Analysefenster, während sie sich in randomisierter Behandlung befanden
GS110	Anteil an Patienten mit HBV-DNA <LLOQ im Analysefenster, während sie sich in randomisierter Behandlung befanden
GS110-C	Anteil an Patienten mit HBV-DNA <LLOQ im Analysefenster, während sie sich in randomisierter Behandlung befanden
DNA=Desoxyribonukleinsäure, HBV=Hepatitis-B-Virus, LLOQ=Untere Quantifizierungsgrenze	

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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ) in RCT mit dem zbAM

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
GS108-C	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GS110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GS110-C	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT=Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In den berücksichtigten Studien wurde Virologisches Ansprechen jeweils als primärer Endpunkt definiert. Virologisches Ansprechen war dabei operationalisiert als HBV-DNA unter der Untergrenze der Quantifizierbarkeit (LLOQ), welche 29 IU/mL entspricht. Dieser Endpunkt wurde im Rahmen der Studienanalyse hinsichtlich der Nichtunterlegenheit untersucht. Die Berücksichtigung von Patienten mit fehlenden Werten erfolgte mittels M=F- sowie M=E-Algorithmus. Die beiden verschiedenen Algorithmen waren wie folgt definiert:

M=F: Alle fehlenden Werte werden als Versagen gewertet (HBV-DNA ≥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.

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 GS108 und GS110 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 ≥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 UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit und letzter verfügbarer HBV-DNA-Wert unter Therapie ≥29 IU/mL.

Hier ist nur das virologische Ansprechen von Interesse. Entsprechend werden keine Ergebnisse zum virologischen Versagen präsentiert. Unter den Patienten mit virologischem Ansprechen kann zusätzlich differenziert werden zwischen Patienten, bei welchen die Viruslast unter der Untergrenze der Quantifizierbarkeit, jedoch noch über der Nachweisgrenze lag (Target Detected, TD) und Patienten, bei welchen die Viruslast sowohl unter der Untergrenze der Quantifizierbarkeit als auch unter der Nachweisgrenze lag (Target Not Detected, TND). Das virologische Ansprechen wird sowohl unabhängig von der Nachweisbarkeit als auch getrennt nach TD und TND präsentiert.

Für alle Studien werden Ergebnisse zum Zeitpunkt Woche 96 dargestellt.

Das Analysefenster zu Woche 96 war definiert als Tag 644 bis einschließlich Tag 713.

Als primär für den Zusatznutzen relevante Analyse wird die Ersetzungsmethode M=F angesehen. Weitere Ersetzungsmethoden stellen Sensitivitätsanalysen dar.

Verzerrungspotenzial

Die Endpunkterheber waren in allen 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 allen Studien als niedrig eingestuft.

Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials aller 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.

Therapienaive Patienten

Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F)

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Studie	Ersetzungs-strategie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS108	M=F	209	188 (90,0)	99	91 (91,9)	0,98 [0,91; 1,05], 0,5663 0,79 [0,34; 1,84], 0,5816 -0,02 [-0,09; 0,05], 0,5673
	M=F TD	209	125 (59,8)	99	63 (63,6)	0,94 [0,78; 1,13], 0,5129 0,85 [0,52; 1,39], 0,5202 -0,04 [-0,15; 0,08], 0,5169
	M=F TND	209	63 (30,1)	99	28 (28,3)	1,07 [0,73; 1,55], 0,7394 1,09 [0,65; 1,85], 0,7382 0,02 [-0,09; 0,13], 0,7364
GS108-C	M=F	53	49 (92,5)	26	23 (88,5)	1,05 [0,89; 1,22], 0,5858 1,60 [0,33; 7,73], 0,5602 0,04 [-0,10; 0,18], 0,5815
	M=F TD	53	19 (35,8)	26	9 (34,6)	1,04 [0,55; 1,96], 0,9145 1,06 [0,39; 2,82], 0,9142 0,01 [-0,21; 0,24], 0,9140
	M=F TND	53	30 (56,6)	26	14 (53,8)	1,05 [0,69; 1,61], 0,8186 1,12 [0,44; 2,87], 0,8167 0,03 [-0,21; 0,26], 0,8169
GS110	M=F	393	289 (73,5)	204	154 (75,5)	0,97 [0,88; 1,07], 0,6006 0,90 [0,61; 1,33], 0,6050 -0,02 [-0,09; 0,05], 0,6019
	M=F TD	393	235 (59,8)	204	140 (68,6)	0,87 [0,77; 0,99], 0,0284 0,68 [0,48; 0,97], 0,0347 -0,09 [-0,17; -0,01], 0,0306
	M=F TND	393	54 (13,7)	204	14 (6,9)	2,00 [1,14; 3,52], 0,0156 2,16 [1,17; 3,99], 0,0139 0,07 [0,02; 0,12], 0,0055
GS110-C	M=F	72	56 (77,8)	32	27 (84,4)	0,92 [0,76; 1,12], 0,4098 0,65 [0,21; 1,96], 0,4415 -0,07 [-0,22; 0,09], 0,4139
	M=F TD	72	38 (52,8)	32	18 (56,3)	0,94 [0,64; 1,37], 0,7396 0,87 [0,38; 2,01], 0,7431 -0,03 [-0,24; 0,17], 0,7423
	M=F TND	72	18 (25)	32	9 (28,1)	0,89 [0,45; 1,76], 0,7355 0,85 [0,33; 2,17], 0,7374 -0,03 [-0,22; 0,15], 0,7408

Studie	Ersetzungs-strategie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
F=Failure, KI=Konfidenzintervall, M=Missing, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TD=Target Detected, TDF=Tenofovirdisoproxil, TND=Target Not Detected						

Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=E)

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=E) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Studie	Ersetzungs-strategie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS108	M=E	191	188 (98,4)	92	91 (98,9	1,00 [0,97; 1,02], 0,7308 0,69 [0,07; 6,71], 0,7481 0,00 [-0,03; 0,02], 0,7309
	M=E TD	191	125 (65,4)	92	63 (68,5)	0,96 [0,80; 1,14], 0,6072 0,87 [0,51; 1,48], 0,6129 -0,03 [-0,15; 0,09], 0,6097
	M=E TND	191	63 (33,0)	92	28 (30,4)	1,08 [0,75; 1,57], 0,6693 1,12 [0,66; 1,92], 0,6672 0,03 [-0,09; 0,14], 0,6646
GS108-C	M=E	50	49 (98)	24	23 (95,8)	1,02 [0,93; 1,12], 0,6351 2,13 [0,13; 35,59], 0,5986 0,02 [-0,07; 0,11], 0,6327
	M=E TD	50	19 (38)	24	9 (37,5)	1,01 [0,54; 1,90], 0,9669 1,02 [0,37; 2,79], 0,9669 0,01 [-0,23; 0,24], 0,9669
	M=E TND	50	30 (60)	24	14 (58,3)	1,03 [0,68; 1,55], 0,8921 1,07 [0,40; 2,88], 0,8913 0,02 [-0,22; 0,26], 0,8915
GS110	M=E	356	289 (81,2)	180	154 (85,6)	0,95 [0,88; 1,03], 0,1879 0,73 [0,44; 1,19], 0,2077 -0,04 [-0,11; 0,02], 0,1902
	M=E TD	356	235 (66,0)	180	140 (77,8)	0,85 [0,76; 0,95], 0,0029 0,55 [0,37; 0,84], 0,0053 -0,12 [-0,20; -0,04], 0,0032
	M=E TND	356	54 (15,2)	180	14 (7,8)	1,95 [1,11; 3,41], 0,0194 2,12 [1,14; 3,93], 0,0171 0,07 [0,02; 0,13], 0,0073

Studie	Ersetzungs-strategie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS110-C	M=E	68	56 (82,4)	30	27 (90)	0,92 [0,78; 1,08], 0,2835 0,52 [0,13; 1,99], 0,3389 -0,08 [-0,22; 0,06], 0,2860
	M=E TD	68	38 (55,9)	30	18 (60)	0,93 [0,65; 1,34], 0,6991 0,84 [0,35; 2,02], 0,7043 -0,04 [-0,25; 0,17], 0,7025
	M=E TND	68	18 (26,5)	30	9 (30)	0,88 [0,45; 1,73], 0,7163 0,84 [0,33; 2,17], 0,7187 -0,04 [-0,23; 0,16], 0,7223

E=Excluded, KI=Konfidenzintervall, M=Missing, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TD=Target Detected, TDF=Tenofovirdisoproxil, TND=Target Not Detected

Hinsichtlich Virologisches Ansprechen zeigt sich bei Ersetzung der fehlenden Werte durch Versagen (M=F) weder in Studie GS108 (RR [95%-KI]: 0,98 [0,91; 1,05], p=0,5663) noch in Studie GS108-C (RR [95%-KI]: 1,05 [0,89; 1,22], p=0,5858) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Auch in den Studien GS110 (RR [95%-KI]: 0,97 [0,88; 1,07], p=0,6006) und GS110-C (RR [95%-KI]: 0,92 [0,76; 1,12], p=0,4098) besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Konsistent dazu zeigt auch die Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Patienten mit fehlenden Werten aus der Analyse (M=E) in keiner der vier Studien einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen.

Therapieerfahrene Patienten

Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F)

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Studie	Ersetzungs-strategie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS108	M=F	76	69 (90,8)	41	36 (87,8)	1,03 [0,90; 1,18], 0,6267 1,37 [0,41; 4,62], 0,6127 0,03 [-0,09; 0,15], 0,6242
	M=F TD	76	39 (51,3)	41	20 (48,8)	1,05 [0,72; 1,54], 0,7952 1,11 [0,52; 2,37], 0,7936 0,03 [-0,16; 0,22], 0,7935
	M=F TND	76	30 (36,5)	41	16 (39,0)	1,01 [0,63; 1,62], 0,9622 1,02 [0,47; 2,22], 0,9621 0,00 [-0,18; 0,19], 0,9621
GS108-C	M=F	51	47 (92,2)	24	23 (95,8)	0,96 [0,86; 1,08], 0,5073 0,51 [0,05; 4,83], 0,5580 -0,04 [-0,15; 0,07], 0,5078
	M=F TD	51	22 (43,1)	24	4 (16,7)	2,59 [1,00; 6,68], 0,0494 3,79 [1,13; 12,70], 0,0305 0,26 [0,06; 0,47], 0,0101
	M=F TND	51	25 (49)	24	19 (79,2)	0,62 [0,44; 0,88], 0,0068 0,25 [0,08; 0,78], 0,0169 -0,30 [-0,51; -0,09], 0,0055
GS110	M=F	188	134 (71,3)	88	64 (72,7)	0,98 [0,84; 1,15], 0,8012 0,93 [0,53; 1,64], 0,8030 -0,01 [-0,13; 0,10], 0,8019
	M=F TD	188	107 (56,9)	88	53 (60,2)	0,95 [0,77; 1,17], 0,5983 0,87 [0,52; 1,46], 0,6035 -0,03 [-0,16; 0,09], 0,6017
	M=F TND	188	27 (14,4)	88	11 (12,5)	1,15 [0,60; 2,21], 0,6772 1,17 [0,55; 2,49], 0,6759 0,02 [-0,07; 0,10], 0,6691
GS110-C	M=F	51	41 (80,4)	25	16 (64)	1,26 [0,91; 1,74], 0,1674 2,31 [0,79; 6,72], 0,1258 0,16 [-0,05; 0,38], 0,1395
	M=F TD	51	25 (49)	25	12 (48)	1,02 [0,62; 1,67], 0,9336 1,04 [0,40; 2,71], 0,9334 0,01 [-0,23; 0,25], 0,9334
	M=F TND	51	16 (31,4)	25	4 (16)	1,96 [0,73; 5,25], 0,1806 2,40 [0,71; 8,15], 0,1602 0,15 [-0,04; 0,35], 0,1166

F=Failure, KI=Konfidenzintervall, M=Missing, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TD=Target Detected, TDF=Tenofovirdisoproxil, TND=Target Not Detected

Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=E)

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=E) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C), therapieerfahrene Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Studie	Ersetzungs-strategie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS108	M=E	71	69 (97,2)	38	36 (94,7)	1,03 [0,94; 1,12], 0,5555 1,92 [0,26; 14,18], 0,5240 0,02 [-0,06; 0,11], 0,5527
	M=E TD	71	39 (54,9)	38	20 (52,6)	1,04 [0,72; 1,51], 0,8199 1,10 [0,50; 2,42], 0,8185 0,02 [-0,17; 0,22], 0,8187
	M=E TND	71	30 (42,3)	38	16 (42,1)	1,00 [0,63; 1,59], 0,9881 1,01 [0,45; 2,23], 0,9881 0,00 [-0,19; 0,20], 0,9881
GS108-C	M=E	49	47 (95,9)	23	23 (100)	0,97 [0,89; 1,06], 0,4923 0,40 [0,02; 8,76], 0,5639 -0,04 [-0,12; 0,04], 0,3360
	M=E TD	49	22 (44,9)	23	4 (17,4)	2,58 [1,01; 6,63], 0,0487 3,87 [1,15; 13,06], 0,0292 0,28 [0,07; 0,48], 0,0096
	M=E TND	49	25 (51)	23	19 (82,6)	0,62 [0,44; 0,86], 0,0045 0,22 [0,07; 0,74], 0,0144 -0,32 [-0,52; -0,11], 0,0030
GS110	M=E	173	134 (77,5)	80	64 (80,0)	0,97 [0,85; 1,11], 0,6412 0,86 [0,45; 1,65], 0,6485 -0,03 [-0,13; 0,08], 0,6429
	M=E TD	173	107 (61,8)	80	53 (66,3)	0,93 [0,77; 1,13], 0,4905 0,83 [0,47; 1,44], 0,4999 -0,04 [-0,17; 0,08], 0,4950
	M=E TND	173	27 (15,6)	80	11 (13,8)	1,14 [0,59; 2,17], 0,7021 1,16 [0,54; 2,47], 0,7008 0,02 [-0,07; 0,11], 0,6950
GS110-C	M=E	51	41 (80,4)	24	16 (66,7)	1,21 [0,88; 1,65], 0,2421 2,05 [0,69; 6,13], 0,1987 0,14 [-0,08; 0,36], 0,2168
	M=E TD	51	25 (49)	24	12 (50)	0,98 [0,60; 1,60], 0,9366 0,96 [0,36; 2,54], 0,9369 -0,01 [-0,25; 0,23], 0,9369
	M=E TND	51	16 (31,4)	24	4 (16,7)	1,88 [0,70; 5,03], 0,2070 2,29 [0,67; 7,79], 0,1862 0,15 [-0,05; 0,34], 0,1416

E=Excluded, KI=Konfidenzintervall, M=Missing, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TD=Target Detected, TDF=Tenofovirdisoproxil, TND=Target Not Detected

Hinsichtlich Virologisches Ansprechen zeigt sich bei Ersetzung der fehlenden Werte durch Versagen (M=F) weder in Studie GS108 (RR [95%-KI]: 1,03 [0,90; 1,18], p=0,6267) noch in Studie GS108-C (RR [95%-KI]: 0,96 [0,86; 1,08], p=0,5073) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen. Auch in Studie GS110 (RR [95%-KI]: 0,98 [0,84; 1,15], p=0,8012) und in Studie GS110-C (RR [95%-KI]: 1,26 [0,91; 1,74], p=0,1674) besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Konsistent dazu zeigt auch die Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Patienten mit fehlenden Werten aus der Analyse (M=E) in keiner der vier Studien einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen.

Für die Gesamtpopulation - Patienten mit HBeAg-negativer CHB - der Studie GS108 konnte die präspezifizierte Nichtunterlegenheit zur 10%-Grenze zu Woche 96 gezeigt werden (RD [95%-KI]: -0,6% [-7,0%; 5,8%]).

Für die Gesamtpopulation - Patienten mit HBeAg-positiver CHB - der Studie GS110 konnte die präspezifizierte Nichtunterlegenheit zur 10%-Grenze zu Woche 96 gezeigt werden (RD [95%-KI]: -2,2% [-8,3%; 3,9%]).

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.

Alle vier Studien zeigen hohe klinische Homogenität untereinander (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Sowohl hinsichtlich der Studien- bzw. Zielpopulationen (Baseline-Demografie und Krankheitscharakteristika) als auch hinsichtlich des Studiendesigns (Studiendauer, Endpunktoperationalisierungen, etc.) sind sich diese Studien sehr ähnlich. Potentielle klinische Heterogenität zwischen den Studien besteht hinsichtlich des HBeAg-Status und dadurch, dass in die Studien GS108-C und GS110-C ausschließlich chinesische Patienten eingeschlossen wurden. Um diesen Aspekten Rechnung zu tragen, wird eine Meta-Analyse aller Studien zum Datenschnitt an Woche 96, basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten (REM), durchgeführt.

Im Falle statistischer Heterogenität in den Meta-Analysen, wird der Gesamtschätzer für die Gesamtpopulation zur Zusatznutzenableitung nicht herangezogen. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen basierend auf allen vier Studien durchgeführt. Grundsätzlich gilt bei statistisch signifikanter Heterogenität, dass im Falle gleichgerichteter Effekte und statistisch signifikanter Ergebnisse in mindestens zwei der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien der Gesamtschätzer für die Nutzenbewertung herangezogen wird, wenn die Studien ein Gesamtgewicht von mindestens 80% am Gesamtschätzer hatten.

Therapienaive Patienten

Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F)

Ersetzungsstrategie: M=F

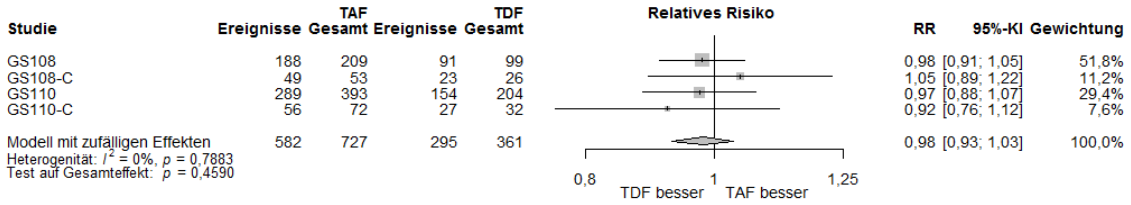


Abbildung 3: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

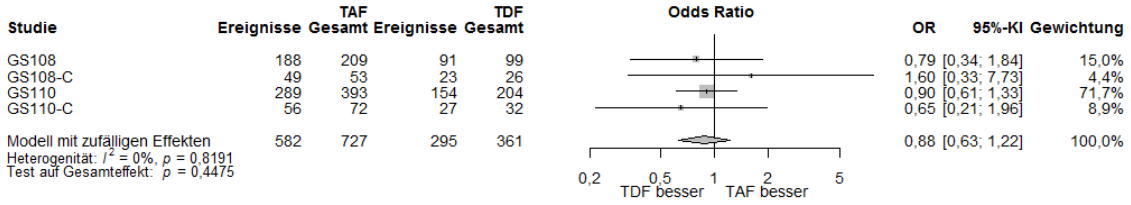


Abbildung 4: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Ersetzungsstrategie: M=F TD

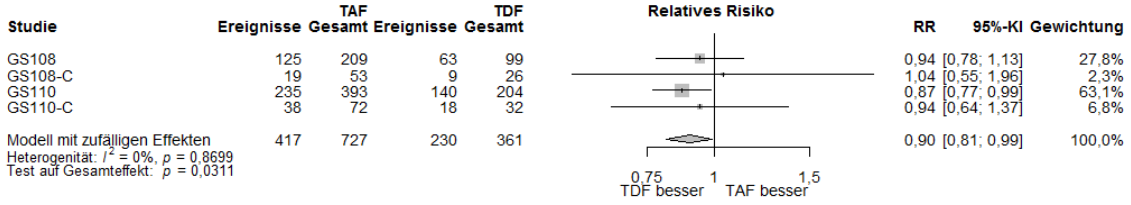


Abbildung 5: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F TD) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

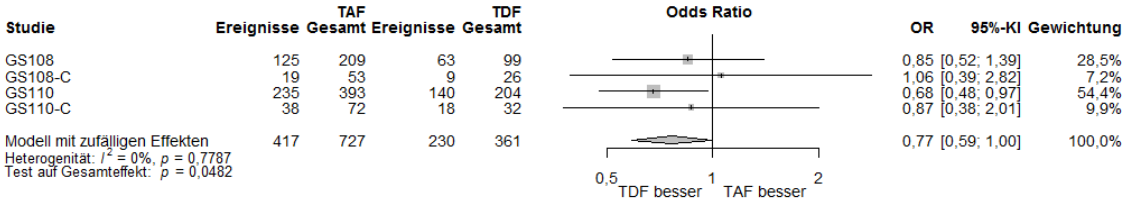


Abbildung 6: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F TD) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Ersetzungsstrategie: M=F TND

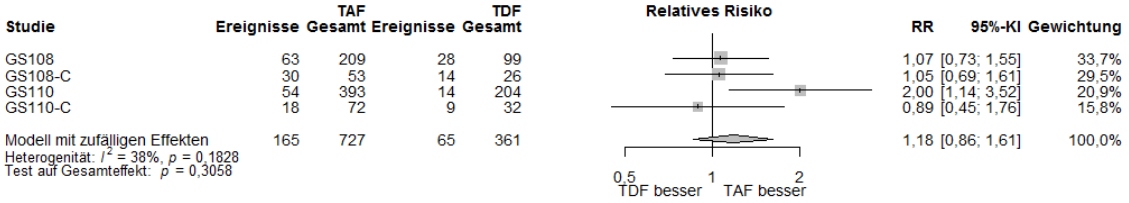


Abbildung 7: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F TND) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

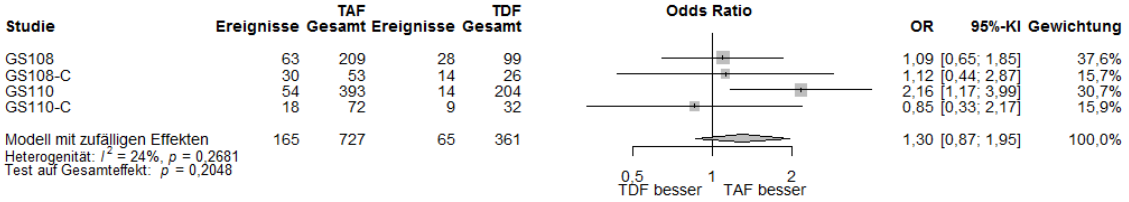


Abbildung 8: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F TND) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=E)

Ersetzungsstrategie: M=E

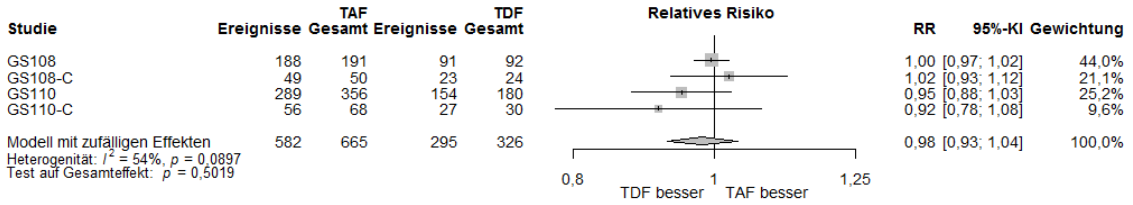


Abbildung 9: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=E) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

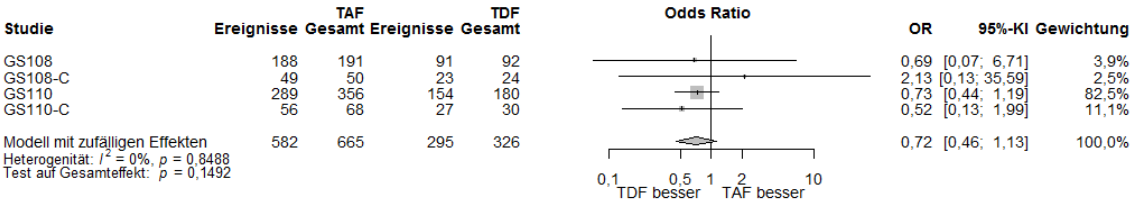


Abbildung 10: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=E) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Ersetzungsstrategie: M=E TD

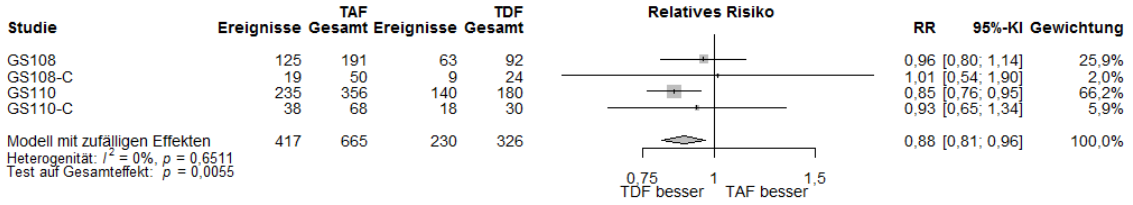


Abbildung 11: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=E TD) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

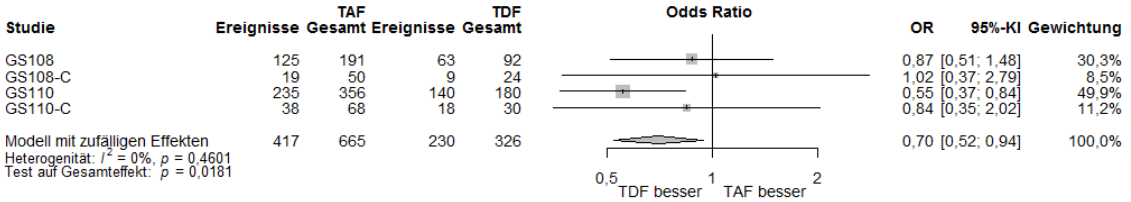


Abbildung 12: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=E TD) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Ersetzungsstrategie: M=E TND

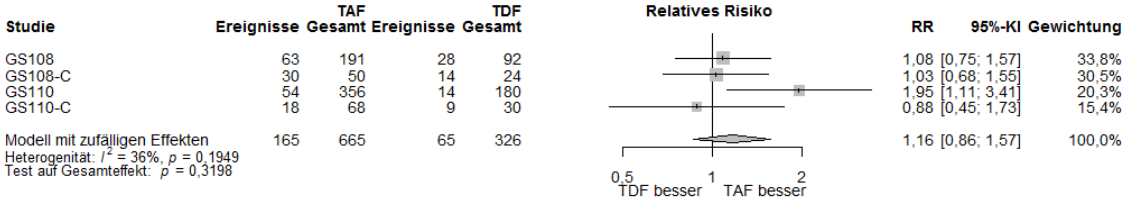


Abbildung 13: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=E TND) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

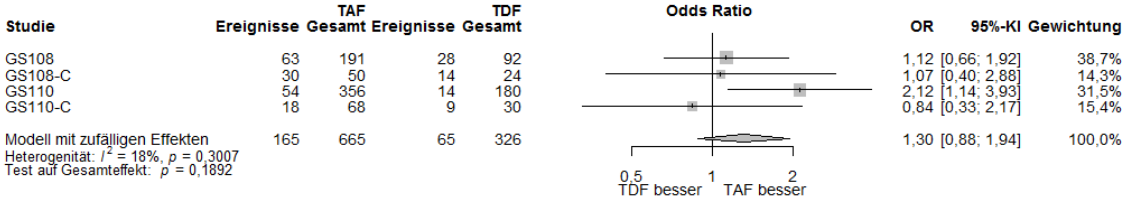


Abbildung 14: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=E TND) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Virologisches Ansprechen (HBV DNA <LLOQ, M=F)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,7883, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,98 [0,93; 1,03], p=0,4590). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse. In der Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Patienten mit fehlenden Werten aus der Analyse (M=E) zeigt die Meta-Analyse – bei homogener Datenlage

(p=0,0897, I²=54%) – ebenfalls keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,98 [0,93; 1,04], p=0,5019).

Therapieerfahrene Patienten

Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F)

Ersetzungsstrategie: M=F

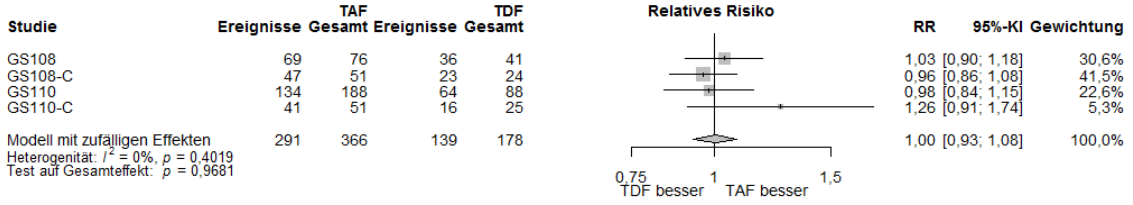


Abbildung 15: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

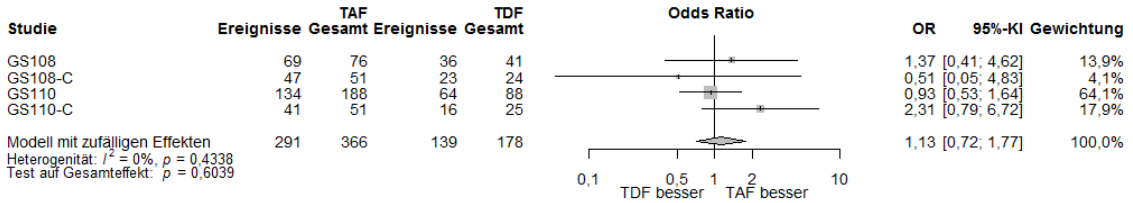


Abbildung 16: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Ersetzungsstrategie: M=F TD

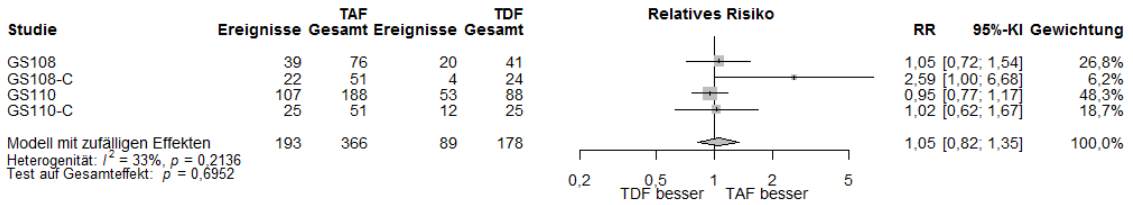


Abbildung 17: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F TD) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

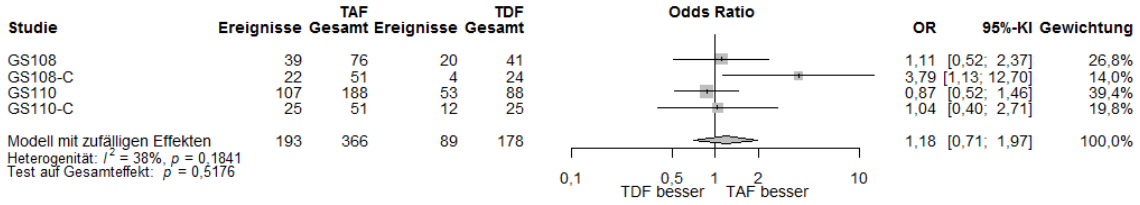


Abbildung 18: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F TD) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Ersetzungsstrategie: M=F TND

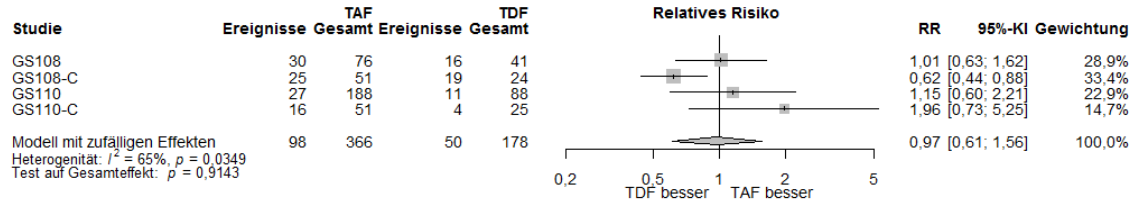


Abbildung 19: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F TND) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

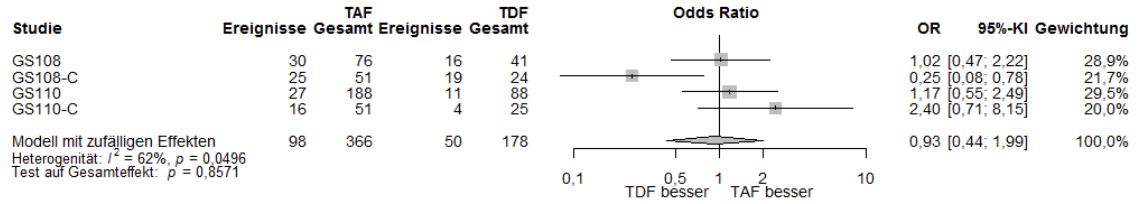


Abbildung 20: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F TND) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=E)

Ersetzungsstrategie: M=E

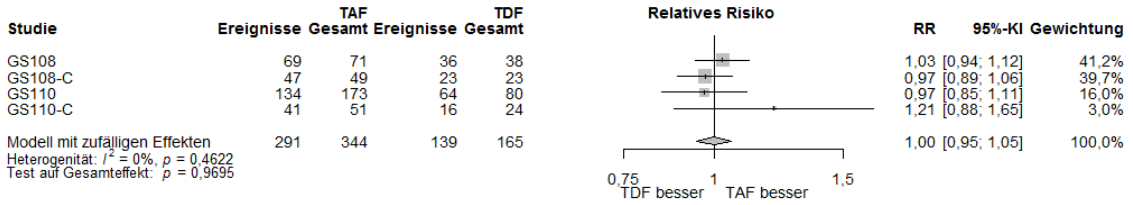


Abbildung 21: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=E) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

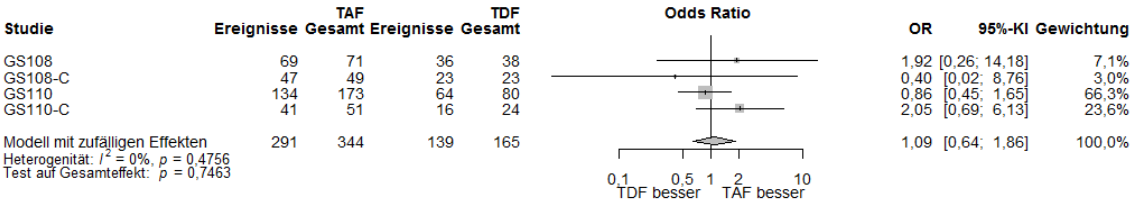


Abbildung 22: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=E) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Ersetzungsstrategie: M=E TD

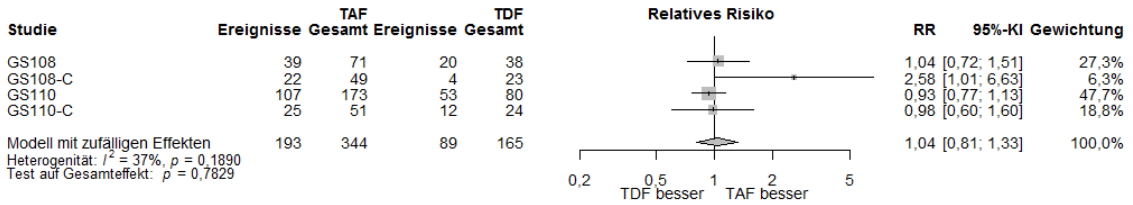


Abbildung 23: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=E TD) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

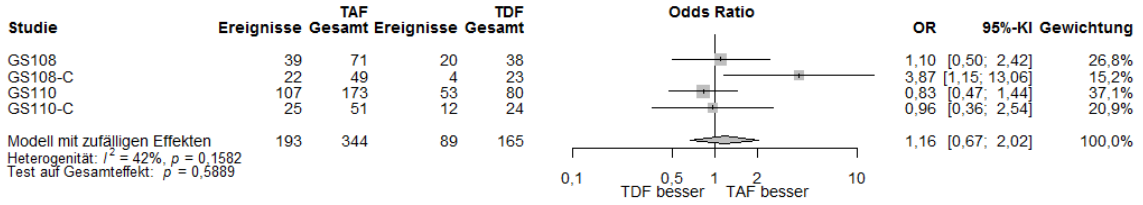


Abbildung 24: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=E TD) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Ersetzungsstrategie: M=E TND

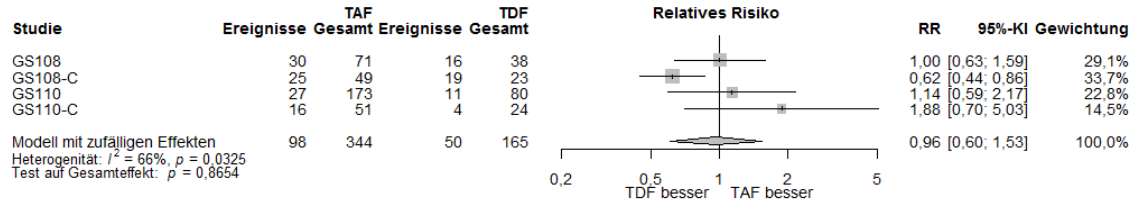


Abbildung 25: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=E TND) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

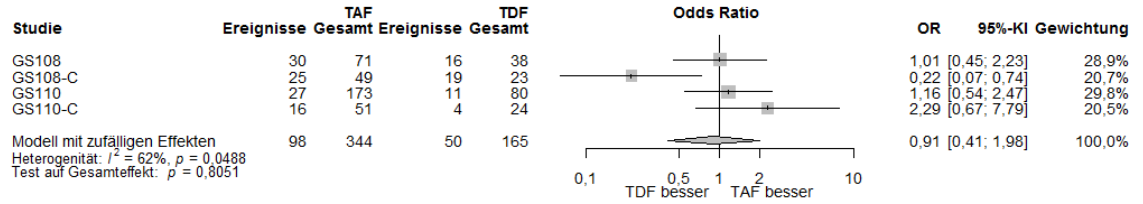


Abbildung 26: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=E TND) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Virologisches Ansprechen (HBV DNA <LLOQ, M=F)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,4019, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,00 [0,93; 1,08], p=0,9681). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse. In der Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Patienten mit fehlenden Werten aus der Analyse (M=E) zeigt die Meta-Analyse – bei homogener Datenlage

(p=0,4622, I^2=0%) - keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,00 [0,95; 1,05], p=0,9695).

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 Bestimmung der HBV-DNA wird in den gängigen Leitlinien zur Analyse der Wirksamkeit der Therapie empfohlen, insbesondere zur Bestimmung des virologischen Ansprechens [10, 11, 13, 14, 18]. HBV-DNA-Werte sind neben ALT-Werten und auch Leberfibrose wichtige Prädiktoren für langfristige Therapieergebnisse und beeinflussen daher sowohl die Entscheidung über die Einleitung der Behandlung als auch das Therapieansprechen [14]. Die Erhebung des Endpunkts Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ) 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 4-23: Operationalisierung von Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung)

Studie	Operationalisierung
GS108	Anteil der Patienten mit normalisiertem ALT[a]: • AASLD Kriterien[b] • Zentrallabor[c]
GS108-C	Anteil der Patienten mit normalisiertem ALT[a]: • AASLD Kriterien[b] • Zentrallabor[c]
GS110	Anteil der Patienten mit normalisiertem ALT[a]: • AASLD Kriterien[b] • Zentrallabor[c]
GS110-C	Anteil der Patienten mit normalisiertem ALT[a]: • AASLD Kriterien[b] • Zentrallabor[c]

Studie	Operationalisierung
a: ALT>ULN zu Studienbeginn, aber im Normalbereich zu Woche 96 b: ≤30 U/L für Männer und ≤19 U/L für Frauen. AASLD Leitlinie 2016 [18]. c: ≤43 U/L für Männer und ≤34 U/L für Frauen AASLD=American Association for the Study of Liver Disease, ALT=Alaninaminotransferase, U/L=Einheiten pro Liter, 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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung) in RCT mit dem zbAM

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
GS108-C	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GS110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GS110-C	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT=Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Biochemisches Ansprechen ist in allen Studien definiert als Absinken des ALT-Wertes in den Normalbereich, nachdem der ALT-Wert bei Studienbeginn über der Obergrenze des Normbereichs (ALT >ULN) lag. Die Berücksichtigung von Patienten mit fehlenden Werten erfolgte mittels M=F-Algorithmus. Es werden die Ergebnisse basierend auf der Untersuchung durch das Zentrallabor und durch die AASLD dargestellt[19]. Da die Einstufung durch die

[19]Das 2018 erschienene ergänzende Update der AASLD Leitlinie gibt höhere ULN-Werte an, auf deren Verwendung in der vorliegenden Nutzenbewertung zugunsten der in den Studien verwendeten, strengeren Definition des Normbereichs gemäß der noch gültigen AASLD Leitlinie 2016 verzichtet wird [14, 18].

AASLD auf deutlich strengeren Kriterien beruht, wird diese Analyse als primär relevante Analyse für den Zusatznutzen herangezogen.

Verzerrungspotenzial

In allen Studien waren die Endpunkterheber verblindet. Die Analyse zum biochemischen Ansprechen basiert auf Patienten aus der ITT-Population mit ALT >ULN zu Baseline. Dies ist eine zu Baseline feststehende Teilpopulation, in der jeweils für beide Definitionen des Normalbereichs über 80% der Patienten der kompletten Studienpopulation enthalten sind. Da hier die Analysepopulation nicht aufgrund von Studienabbrechern oder anderen sich erst nach Baseline ergebenden Faktoren verkleinert wird, wird von der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen. 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.

Therapienaive Patienten

Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD)

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Patienten aus der ITT-Population mit ALT >ULN zu Baseline, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS108	201	95 (47,3)	97	33 (34,0)	1,39 [1,02; 1,90], 0,0397 1,74 [1,05; 2,87], 0,0313 0,13 [0,02; 0,25], 0,0263
GS108-C	51	35 (68,6)	24	9 (37,5)	1,83 [1,06; 3,17], 0,0309 3,65 [1,32; 10,07], 0,0126 0,31 [0,08; 0,54], 0,0085
GS110	388	214 (55,2)	202	83 (41,1)	1,34 [1,11; 1,62], 0,0021 1,76 [1,25; 2,49], 0,0012 0,14 [0,06; 0,22], 0,0010
GS110-C	71	53 (74,6)	31	19 (61,3)	1,22 [0,89; 1,66], 0,2138 1,86 [0,76; 4,57], 0,1762 0,13 [-0,07; 0,33], 0,1885

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

Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor)

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Patienten aus der ITT-Population mit ALT >ULN zu Baseline, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS108	172	137 (79,7)	83	61 (73,5)	1,08 [0,93; 1,26], 0,2921 1,41 [0,76; 2,61], 0,2700 1,08 [0,93; 1,26], 0,2921
GS108-C	46	40 (87)	20	14 (70)	1,24 [0,91; 1,69], 0,1674 2,86 [0,79; 10,33], 0,1093 0,17 [-0,05; 0,39], 0,1364
GS110	362	282 (77,9)	186	123 (66,1)	1,18 [1,05; 1,32], 0,0059 1,81 [1,22; 2,67], 0,0032 0,12 [0,04; 0,20], 0,0041
GS110-C	67	56 (83,6)	30	23 (76,7)	1,09 [0,87; 1,36], 0,4501 1,55 [0,53; 4,49], 0,4202 0,07 [-0,11; 0,24], 0,4397
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

In Studie GS110 zeigt sich hinsichtlich Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung) sowohl in der Auswertung durch die AASLD (RR [95%-KI]: 1,34 [1,11; 1,62], p=0,0021) als auch in der Auswertung durch das Zentrallabor (RR [95%-KI]: 1,18 [1,05; 1,32], p=0,0059) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, der jeweils zugunsten von TAF ausgeprägt ist. In Studie GS108 liegt in der Auswertung zu Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung) durch die AASLD ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TAF vor (RR [95%-KI]: 1,39 [1,02; 1,90], p=0,0397), der sich in der Auswertung durch das Zentrallabor lediglich numerisch zeigt (RR [95%-KI]: 1,08 [0,93; 1,26], p=0,2921). Ebenso zeigt sich für Studie GS108-C ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten TAF in der Auswertung zu Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung) durch die AASLD (RR [95%-KI]: 1,83 [1,06; 3,17], p=0,0309), der in der Auswertung durch das Zentrallabor nur numerisch ist (RR [95%-KI]: 1,24 [0,91; 1,69], p=0,1674). In Studie GS110-C zeigt sich weder in der Auswertung durch die AASLD (RR [95%-KI]: 1,22 [0,89; 1,66], p=0,2138) noch in der Auswertung durch das Zentrallabor (RR [95%-KI]: 1,09 [0,87; 1,36], 0,4501) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Therapieerfahrene Patienten

Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD)

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Patienten aus der ITT-Population mit ALT >ULN zu Baseline, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS108	75	44 (58,7)	41	22 (53,7)	1,09 [0,78; 1,54], 0,6092 1,23 [0,57; 2,64], 0,6028 0,05 [-0,14; 0,24], 0,6035
GS108-C	44	27 (61,4)	20	12 (60)	1,02 [0,67; 1,57], 0,9180 1,06 [0,36; 3,12], 0,9175 0,01 [-0,24; 0,27], 0,9176
GS110	184	85 (46,2)	88	38 (43,2)	1,07 [0,80; 1,42], 0,6437 1,13 [0,68; 1,88], 0,6404 0,03 [-0,10; 0,16], 0,6395
GS110-C	46	29 (63)	24	10 (41,7)	1,51 [0,90; 2,55], 0,1203 2,39 [0,87; 6,55], 0,0907 0,21 [-0,03; 0,46], 0,0829

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

Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor)

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor) aus RCT mit dem zbAM Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Patienten aus der ITT-Population mit ALT >ULN zu Baseline, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS108	64	54 (84,4)	38	25 (65,8)	1,28 [1,00; 1,65], 0,0533 2,81 [1,08; 7,27], 0,0334 0,19 [0,01; 0,36], 0,0375
GS108-C	42	35 (83,3)	16	12 (75)	1,11 [0,81; 1,52], 0,5102 1,67 [0,41; 6,71], 0,4721 0,08 [-0,16; 0,32], 0,4966
GS110	175	123 (70,3)	82	58 (70,7)	0,99 [0,84; 1,18], 0,9416 0,98 [0,55; 1,74], 0,9418 0,00 [-0,12; 0,12], 0,9417
GS110-C	43	38 (88,4)	24	16 (66,7)	1,33 [0,98; 1,79], 0,0682 3,80 [1,08; 13,41], 0,0380 0,22 [0,01; 0,43], 0,0443
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

In Studie GS108 liegt weder in der Auswertung zu Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung) durch die AASLD (RR [95%-KI]: 1,09 [0,78; 1,54], p=0,6092) noch in der Auswertung durch das Zentrallabor (RR [95%-KI]: 1,28 [1,00; 1,65], p=0,0533) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor. Ebenso liegt für die Auswertung durch die AASLD (RR [95%-KI]: 1,02 [0,67; 1,57], p=0,9180) und das Zentrallabor (RR [95%-KI]: 1,11 [0,81; 1,52], p=0,5102) kein statistisch signifikanter Unterschied in Studie GS108-C vor. Auch in Studie GS110 zeigt sich hinsichtlich Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung) weder in der Auswertung durch die AASLD (RR [95%-KI]: 1,07 [0,80; 1,42], p=0,6437) noch in der Auswertung durch das Zentrallabor (RR [95%-KI]: 0,99 [0,84; 1,18], p=0,9416) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Auch in Studie 110-C zeigt sich weder in der Auswertung durch die AASLD (RR [95%-KI]: 1,51 [0,90; 2,55], p=0,1203) noch in der Auswertung durch das Zentrallabor (RR [95%-KI]: 1,33 [0,98; 1,79], p=0,0682) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

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.

Alle vier Studien zeigen hohe klinische Homogenität untereinander (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Sowohl hinsichtlich der Studien- bzw. Zielpopulationen (Baseline-Demografie und Krankheitscharakteristika) als auch hinsichtlich des Studiendesigns (Studiendauer, Endpunktoperationalisierungen, etc.) sind sich diese Studien sehr ähnlich. Potentielle klinische Heterogenität zwischen den Studien besteht hinsichtlich des HBeAg-Status und dadurch, dass in die Studien GS108-C und GS110-C ausschließlich chinesische Patienten eingeschlossen wurden. Um diesen Aspekten Rechnung zu tragen, wird eine Meta-Analyse aller Studien zum Datenschnitt an Woche 96, basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten (REM), durchgeführt.

Im Falle statistischer Heterogenität in den Meta-Analysen, wird der Gesamtschätzer für die Gesamtpopulation zur Zusatznutzenableitung nicht herangezogen. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen basierend auf allen vier Studien durchgeführt. Grundsätzlich gilt bei statistisch signifikanter Heterogenität, dass im Falle gleichgerichteter Effekte und statistisch signifikanter Ergebnisse in mindestens zwei der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien der Gesamtschätzer für die Nutzenbewertung herangezogen wird, wenn die Studien ein Gesamtgewicht von mindestens 80% am Gesamtschätzer hatten.

Therapienaive Patienten

Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD)

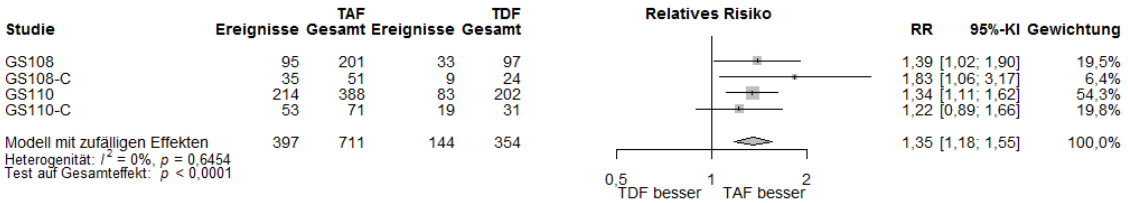


Abbildung 27: Meta-Analyse zu Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

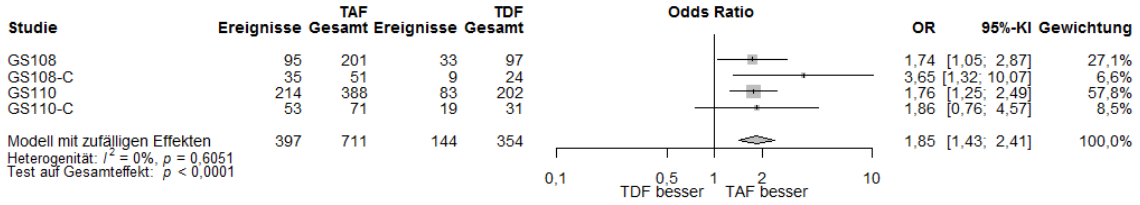


Abbildung 28: Meta-Analyse zu Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor)

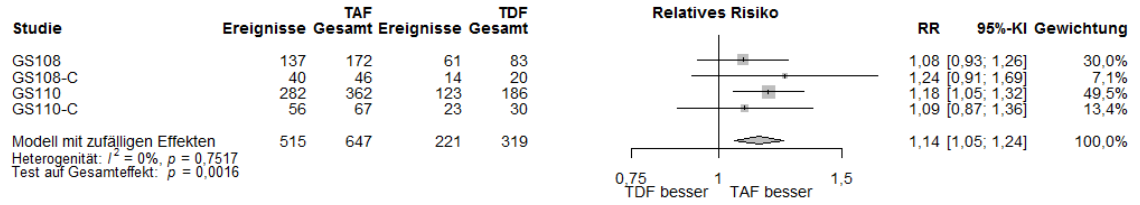


Abbildung 29: Meta-Analyse zu Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

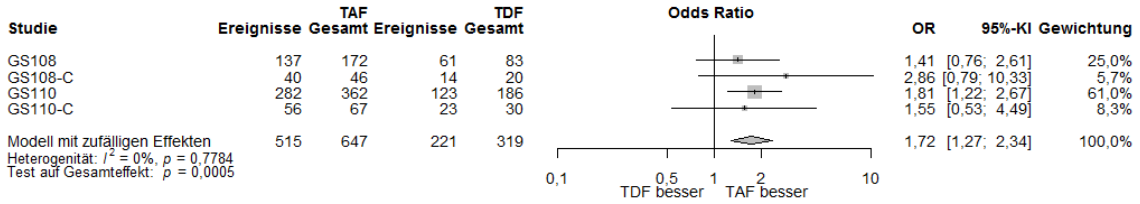


Abbildung 30: Meta-Analyse zu Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,6454, I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (RR [95%-KI]: 1,35 [1,18; 1,55], p<0,0001). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse. In der Sensitivitätsanalyse basierend auf der Auswertung durch das Zentrallabor zeigt die Meta-Analyse – bei homogener Datenlage

(p=0,7517, I²=0%) – keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,14 [1,05; 1,24], p=0,0016).

Therapieerfahrene Patienten

Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD)

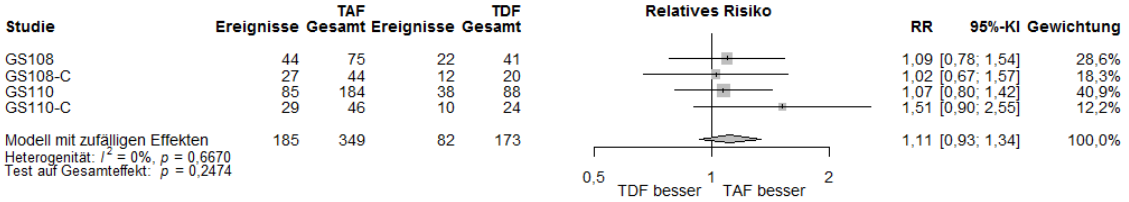


Abbildung 31: Meta-Analyse zu Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

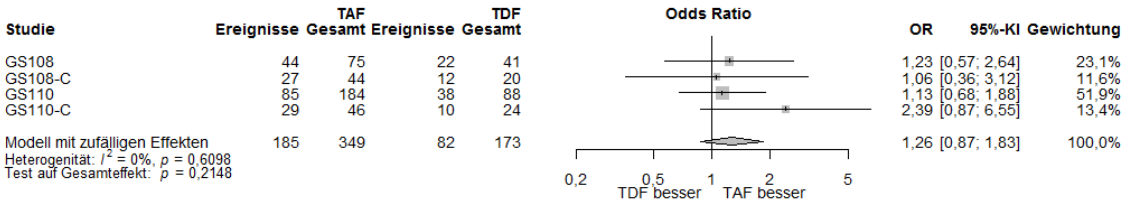


Abbildung 32: Meta-Analyse zu Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor)

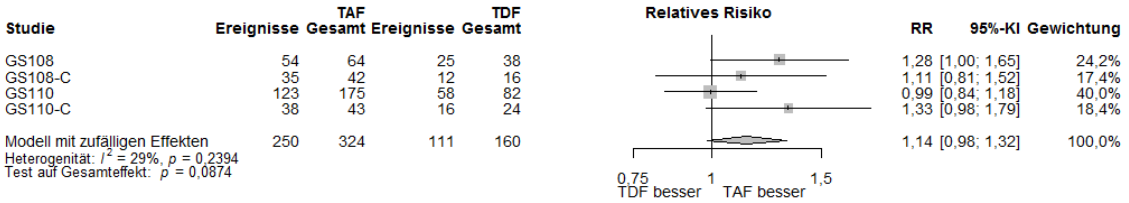


Abbildung 33: Meta-Analyse zu Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

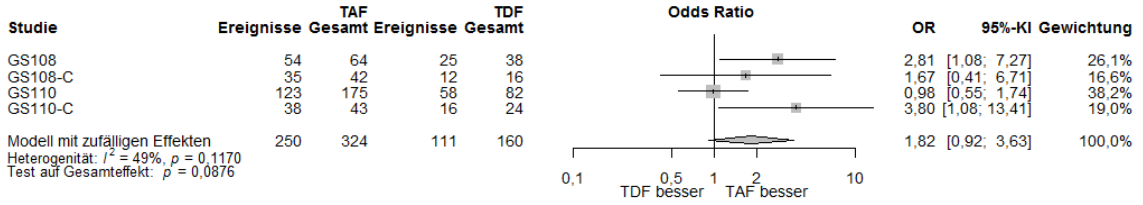


Abbildung 34: Meta-Analyse zu Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,6670, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,11 [0,93; 1,34], p=0,2474). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse. In der Sensitivitätsanalyse basierend auf der Auswertung durch das Zentrallabor zeigt die Meta-Analyse – bei homogener Datenlage (p=0,2394, I^2=29%) – keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,14 [0,98; 1,32], p=0,0874).

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-/HBsAg-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 4-29: Operationalisierung von Serologisches Ansprechen (HBeAg-/HBsAg-Verlust und Serokonversion)

Studie	Operationalisierung
GS108	Anteil der Patienten mit • HBsAg-Verlust • Serokonversion (anti-HBs)
GS108-C	Anteil der Patienten mit • HBsAg-Verlust • Serokonversion (anti-HBs)
GS110	Anteil der Patienten mit • HBeAg-Verlust • Serokonversion (anti-HBe) • HBsAg-Verlust • Serokonversion (anti-HBs)
GS110-C	Anteil der Patienten mit • HBeAg-Verlust • Serokonversion (anti-HBe) • HBsAg-Verlust • Serokonversion (anti-HBs)
Anti-HBe=Antikörper gegen HBeAg, anti-HBs=Antikörper gegen HBsAg, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBsAg=Hepatitis-B-Oberflächen-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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Serologisches Ansprechen (HBeAg-/ HBsAg-Verlust und Serokonversion) in RCT mit dem zbAM

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
GS108-C	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GS110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GS110-C	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT=Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Unter Serologisches Ansprechen werden für alle Studien sowohl das Erreichen des HBsAg-Verlust als auch die Serokonversion (anti-HBs) betrachtet. Zusätzlich wird für die Studien GS110 und GS110-C der HBeAg-Verlust und Serokonversion (anti-HBe) betrachtet. Die Berücksichtigung von Patienten mit fehlenden Werten erfolgte jeweils mittels M=F-Algorithmus. Die Analysen des serologischen Ansprechens anhand HBsAg-Verlust und Serokonversion basieren auf der serologisch auswertbaren ITT-Population, d. h. Patienten, die HBsAg-positiv und anti-HBs-negativ sind oder fehlende Werte zu Baseline hatten. Für die Auswertung des serologischen Ansprechens anhand HBeAg-Verlust und Serokonversion (anti-HBe) in den Studien GS110 und GS110-C ist die Population analog definiert.

Verzerrungspotenzial

In allen Studien waren die Endpunkterheber verblindet. Die serologisch auswertbare ITT-Population enthält jeweils nahezu alle Patienten, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt es nicht. 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.

Therapienaive Patienten

Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion)

HBeAg-Verlust

Tabelle 4-31: Ergebnisse für HBeAg-Verlust aus RCT mit dem zbAM (Studien GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, serologisch auswertbare ITT-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS110	380	83 (21,8)	199	36 (18,1)	1,21 [0,85; 1,72], 0,2934 1,27 [0,82; 1,96], 0,2893 0,04 [-0,03; 0,11], 0,2776
GS110-C	70	14 (20,0)	32	6 (18,8)	1,07 [0,45; 2,52], 0,8831 1,08 [0,37; 3,14], 0,8827 0,01 [-0,15; 0,18], 0,8816
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					

Serokonversion (anti-HBe)

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Serokonversion (anti-HBe) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, serologisch auswertbare ITT-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS110	380	71 (18,7)	199	26 (13,1)	1,43 [0,94; 2,17], 0,0913 1,53 [0,94; 2,49], 0,0871 0,06 [0,00; 0,12], 0,0713
GS110-C	70	10 (14,3)	32	4 (12,5)	1,14 [0,39; 3,37], 0,8088 1,17 [0,34; 4,04], 0,8080 0,02 [-0,12; 0,16], 0,8038
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 HBeAg-Verlust (RR [95%-KI]: 1,21 [0,85; 1,72], p=0,2934) noch hinsichtlich Serokonversion (anti-HBe) (RR [95%-KI]: 1,43 [0,94; 2,17], p=0,0913) besteht

in Studie GS110 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Auch in Studie GS110-C zeigt sich sowohl hinsichtlich HBeAg-Verlust (RR [95%-KI]: 1,07 [0,45; 2,52], p=0,8831) als auch hinsichtlich Serokonversion (anti-HBe) (RR [95%-KI]: 1,14 [0,39; 3,37], p=0,8088) kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Serologisches Ansprechen (HBsAg-Verlust und Serokonversion)

HBsAg-Verlust

Tabelle 4-33: Ergebnisse für HBsAg-Verlust aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, serologisch auswertbare ITT-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS108	206	1 (0,5)	97	0	POR: 4,35 [0,07; 290,63], 0,4926 1,42 [0,06; 34,55], 0,8294 1,42 [0,06; 35,26], 0,8293 0,00 [-0,01; 0,02], 0,6018
GS108-C	53	0	26	0	-
GS110	390	6 (1,5)	201	3 (1,5)	1,03 [0,26; 4,08], 0,9656 1,03 [0,26; 4,17], 0,9656 0,00 [-0,02; 0,02], 0,9654
GS110-C	72	1 (1,4)	32	0	POR: 4,24 [0,06; 296,20], 0,5050 1,36 [0,06; 32,42], 0,8508 1,36 [0,05; 34,38], 0,8506 0,01 [-0,04; 0,07], 0,6067

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Serokonversion (anti-HBs)

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Serokonversion (anti-HBs) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, serologisch auswertbare ITT-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS108	206	1 (0,5)	97	0	POR: 4,35 [0,07; 290,63], 0,4926 1,42 [0,06; 34,55], 0,8294 1,42 [0,06; 35,26], 0,8293 0,00 [-0,01; 0,02], 0,6018
GS108-C	53	0	26	0	-
GS110	390	5 (1,3)	201	0	POR: 4,60 [0,72; 29,44], 0,1072 5,68 [0,32; 102,26], 0,2387 5,75 [0,32; 104,50], 0,2372 0,01 [0,00; 0,03], 0,0634
GS110-C	72	1 (1,4)	32	0	POR: 4,24 [0,06; 296,20], 0,5050 1,36 [0,06; 32,42], 0,8508 1,36 [0,05; 34,38], 0,8506 0,01 [-0,04; 0,07], 0,6067

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Studie GS108-C zeigte sich bei keinem Patienten HBsAg-Verlust oder Serokonversion (anti-HBs). In Studie GS108 zeigte sich weder hinsichtlich HBsAg-Verlust (POR [95%-KI]: 4,35 [0,07; 290,63], p=0,4926) noch hinsichtlich Serokonversion (anti-HBs) (POR [95%-KI]: 4,35 [0,07; 290,63], p=0,4926) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Auch in Studie GS110 zeigten sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschied hinsichtlich HBsAg-Verlust (RR [95%-KI]: 1,03 [0,26; 4,08], p=0,9656) oder Serokonversion (anti-HBs) (POR [95%-KI]: 4,60 [0,72; 29,44], p=0,1072). Weder hinsichtlich HBsAg-Verlust (POR [95%-KI]: 4,24 [0,06; 296,20], p=0,5050) noch hinsichtlich Serokonversion (anti-HBs) (POR [95%-KI]: 4,24 [0,06; 296,20], p=0,5050) besteht in Studie GS110-C ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Therapieerfahrene Patienten

Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion)

HBeAg-Verlust

Tabelle 4-35: Ergebnisse für HBeAg-Verlust aus RCT mit dem zbAM (Studien GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS110	185	40 (21,6)	86	15 (17,4)	1,24 [0,73; 2,12], 0,4317 1,31 [0,68; 2,52], 0,4267 0,04 [-0,06; 0,14], 0,4115
GS110-C	48	9 (18,8)	25	4 (16,0)	1,17 [0,40; 3,43], 0,7722 1,21 [0,33; 4,41], 0,7709 0,03 [-0,15; 0,21], 0,7662
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					

Serokonversion (anti-HBe)

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Serokonversion (anti-HBe) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS110	185	28 (15,1)	86	9 (10,5)	1,45 [0,71; 2,93], 0,3058 1,53 [0,69; 3,39], 0,3000 0,05 [-0,04; 0,13], 0,2688
GS110-C	48	6 (12,5)	25	3 (12,0)	1,04 [0,28; 3,82], 0,9509 1,05 [0,24; 4,60], 0,9508 0,01 [-0,15; 0,16], 0,9506
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 HBeAg-Verlust (RR [95%-KI]: 1,24 [0,73; 2,12], p=0,4317) noch hinsichtlich Serokonversion (anti-HBe) (RR [95%-KI]: 1,45 [0,71; 2,93], p=0,3058) besteht in Studie GS110 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Auch in Studie GS110-C zeigt sich sowohl hinsichtlich HBeAg-Verlust (RR [95%-KI]: 1,17 [0,40; 3,43], p=0,7722) als auch hinsichtlich Serokonversion (anti-HBe) (RR [95%-KI]: 1,04 [0,28; 3,82], p=0,9509) kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Serologisches Ansprechen (HBsAg-Verlust und Serokonversion)

HBsAg-Verlust

Tabelle 4-37: Ergebnisse für HBsAg-Verlust aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS108	75	0	41	0	-
GS108-C	51	2 (3,9)	24	0	POR: 4,44 [0,22; 88,41], 0,3287 2,40 [0,12; 48,22], 0,5665 2,47 [0,11; 53,56], 0,5635 0,04 [-0,04; 0,12], 0,3364
GS110	186	1 (0,5)	87	1 (1,1)	POR: 0,43 [0,02; 8,51], 0,5814 0,47 [0,03; 7,39], 0,5895 0,46 [0,03; 7,52], 0,5896 -0,01 [-0,03; 0,02], 0,6279
GS110-C	51	1 (2)	25	0	POR: 4,44 [0,07; 287,68], 0,4838 1,50 [0,06; 35,56], 0,8018 1,51 [0,06; 38,52], 0,8014 0,02 [-0,05; 0,09], 0,5813

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Serokonversion (anti-HBs)

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Serokonversion (anti-HBs) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS108	75	0	41	0	-
GS108-C	51	0	24	0	-
GS110	186	1 (0,5)	87	0	POR: 4,34 [0,06; 291,19], 0,4940 1,41 [0,06; 34,31], 0,8322 1,42 [0,06; 35,09], 0,8321 0,01 [-0,01; 0,03], 0,6028
GS110-C	51	0	25	0	-

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Studie GS108 zeigte sich bei keinem Patienten HBsAg-Verlust oder Serokonversion (anti-HBs). In den Studien GS108-C und GS110-C zeigte sich bei keinem Patienten Serokonversion (anti-HBs). In Studie GS110 zeigte sich weder hinsichtlich HBsAg-Verlust (POR [95%-KI]: 0,43 [0,02; 8,51], p=0,5814) noch hinsichtlich Serokonversion (anti-HBs) (POR [95%-KI]: 4,34 [0,06; 291,19], p=0,4940) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Weder in Studie GS108-C (POR [95%-KI]: 4,44 [0,22; 88,41], p=0,3287) noch in Studie GS110-C (POR [95%-KI]: 4,44 [0,07; 287,68], p=0,4838) war der Behandlungsunterschied hinsichtlich HBsAg-Verlust statistisch signifikant.

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.

Alle vier Studien zeigen hohe klinische Homogenität untereinander (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Sowohl hinsichtlich der Studien- bzw. Zielpopulationen (Baseline-Demografie und Krankheitscharakteristika) als auch hinsichtlich des Studiendesigns (Studiendauer, Endpunktoperationalisierungen, etc.) sind sich diese Studien sehr ähnlich. Potentielle klinische Heterogenität zwischen den Studien besteht hinsichtlich des HBeAg-Status und dadurch, dass in die Studien GS108-C und GS110-C ausschließlich chinesische

Patienten eingeschlossen wurden. Um diesen Aspekten Rechnung zu tragen, wird eine Meta-Analyse aller Studien zum Datenschnitt an Woche 96, basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten (REM), durchgeführt.

Während Serologisches Ansprechen anhand HBsAg-Verlust und Serokonversion in allen vier Studien untersucht wurde, war die Erhebung des Endpunkts Serologisches Ansprechen anhand HBeAg-Verlust und Serokonversion aufgrund der Einschlusskriterien nur in Studie GS110 sowie in der zugehörigen China-Kohorte sinnvoll. Die Meta-Analyse zu Serologisches Ansprechen anhand HBeAg-Verlust und Serokonversion basiert daher nur auf den Studien GS110 und GS110-C.

Im Falle statistischer Heterogenität in den Meta-Analysen, wird der Gesamtschätzer für die Gesamtpopulation zur Zusatznutzenableitung nicht herangezogen. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen basierend auf allen vier Studien durchgeführt. Grundsätzlich gilt bei statistisch signifikanter Heterogenität, dass im Falle gleichgerichteter Effekte und statistisch signifikanter Ergebnisse in mindestens zwei der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien der Gesamtschätzer für die Nutzenbewertung herangezogen wird, wenn die Studien ein Gesamtgewicht von mindestens 80% am Gesamtschätzer hatten.

Therapienaive Patienten

Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion)

HBeAg-Verlust

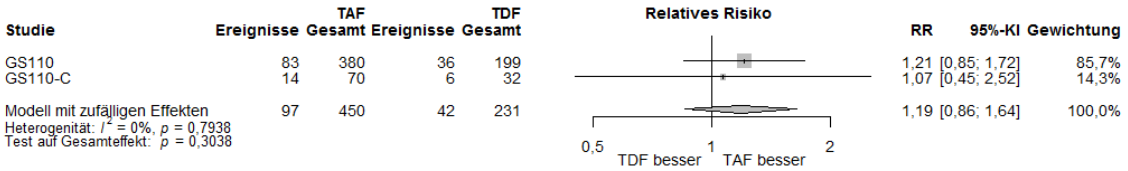


Abbildung 35: Meta-Analyse zu HBeAg-Verlust aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

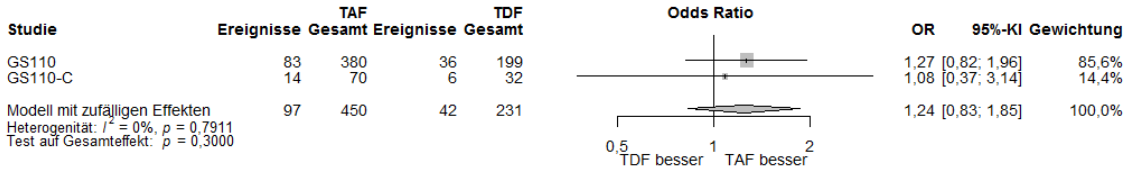


Abbildung 36: Meta-Analyse zu HBeAg-Verlust aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Serokonversion (anti-HBe)

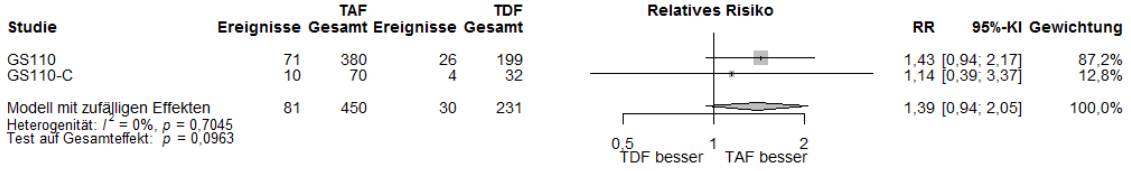


Abbildung 37: Meta-Analyse zu Serokonversion (anti-HBe) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

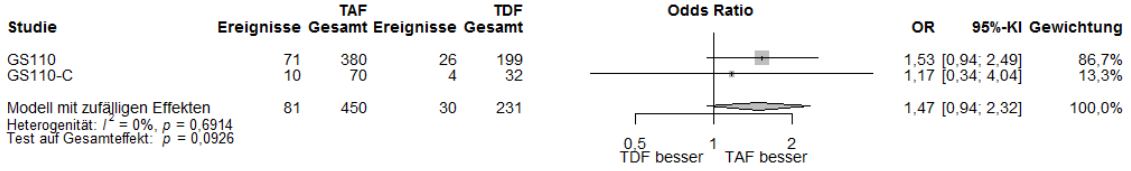


Abbildung 38: Meta-Analyse zu Serokonversion (anti-HBe) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **HBeAg-Verlust** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,7938, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,19 [0,45; 1,64], p=0,3038). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse. Auch die Meta-Analyse zu **Serokonversion (anti-HBe)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,7045, I^2=0%) – keinen

statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,39 [0,94; 2,05], p=0,0963). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

Serologisches Ansprechen (HBsAg-Verlust und Serokonversion)

HBsAg-Verlust

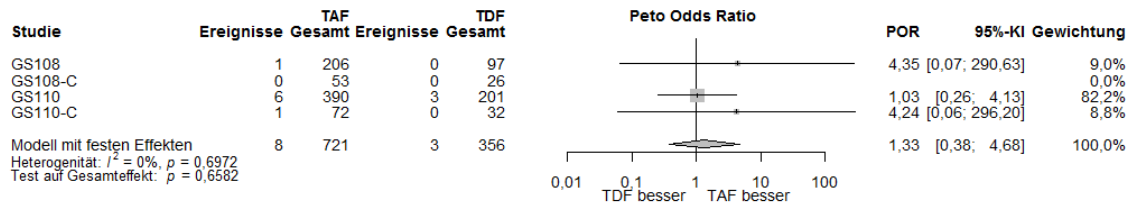


Abbildung 39: Meta-Analyse zu HBsAg-Verlust aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

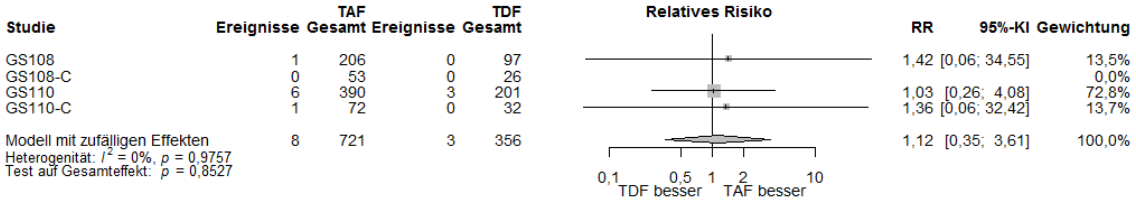


Abbildung 40: Meta-Analyse zu HBsAg-Verlust aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

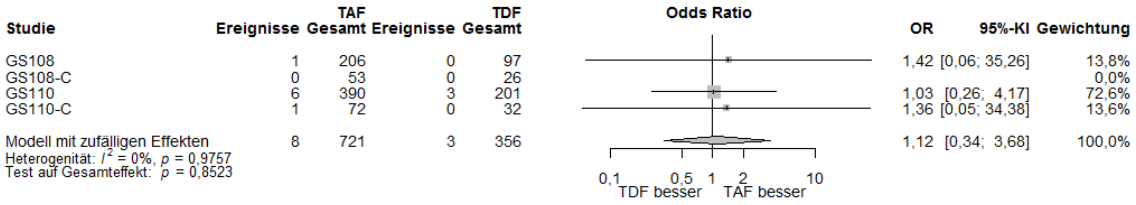


Abbildung 41: Meta-Analyse zu HBsAg-Verlust aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Serokonversion (anti-HBs)

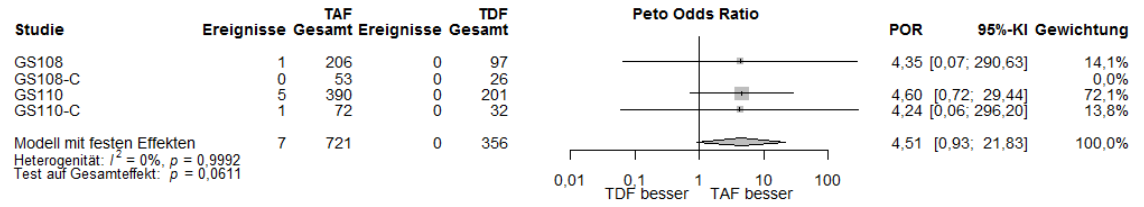


Abbildung 42: Meta-Analyse zu Serokonversion (anti-HBs) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

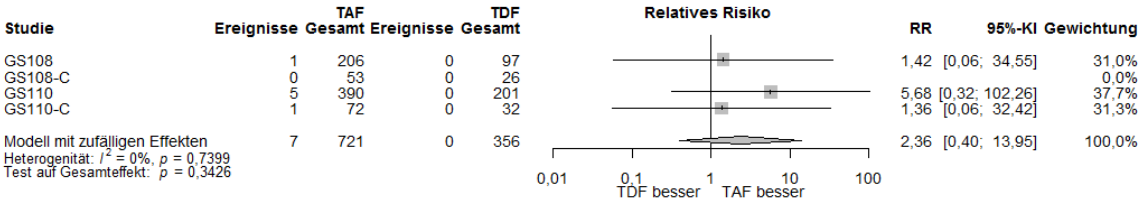


Abbildung 43: Meta-Analyse zu Serokonversion (anti-HBs) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

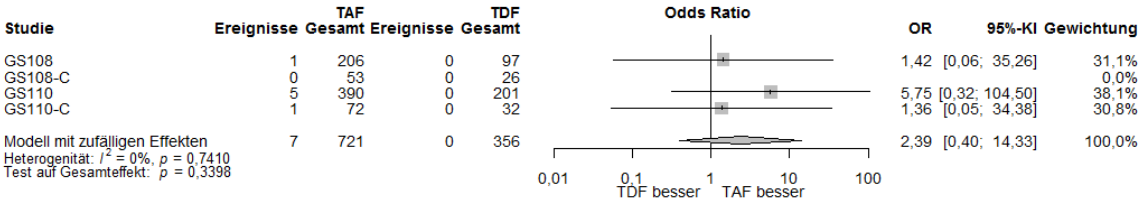


Abbildung 44: Meta-Analyse zu Serokonversion (anti-HBs) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **HBsAg-Verlust** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,6972, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,33 [0,38; 4,68], p=0,6582). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse. Die Meta-Analyse zu **Serokonversion (anti-HBs)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,9992,

I^2=0%) - keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 4,51 [0,93; 21,83], p=0,0611). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Therapieerfahrene Patienten

Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion)

HBeAg-Verlust

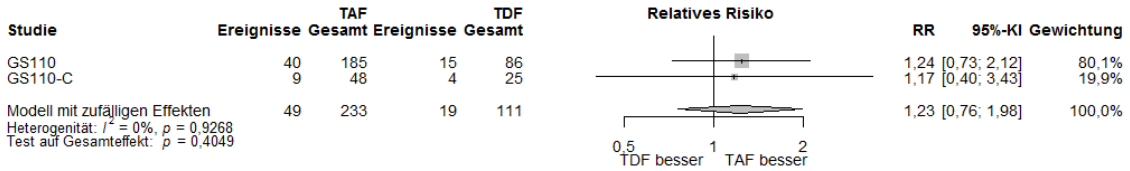


Abbildung 45: Meta-Analyse zu HBeAg-Verlust aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

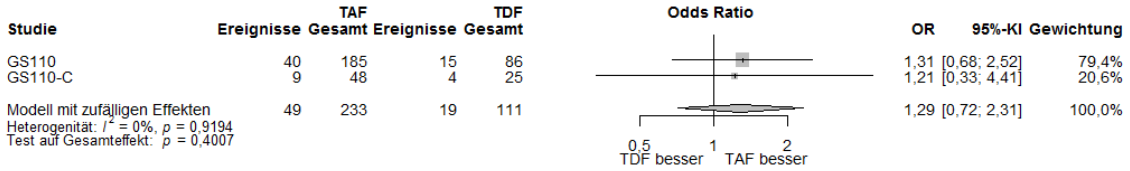


Abbildung 46: Meta-Analyse zu HBeAg-Verlust aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Serokonversion (anti-HBe)

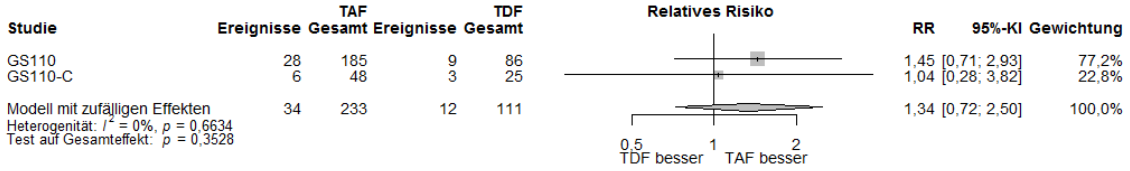


Abbildung 47: Meta-Analyse zu Serokonversion (anti-HBe) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

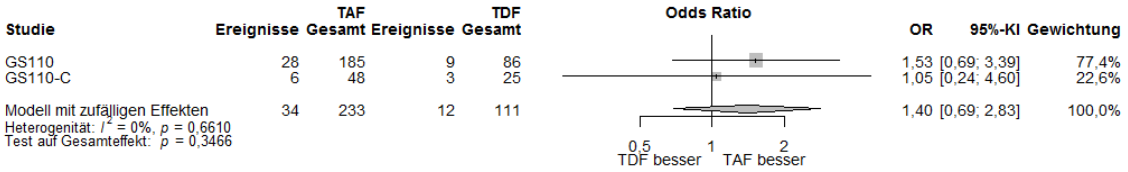


Abbildung 48: Meta-Analyse zu Serokonversion (anti-HBe) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **HBeAg-Verlust** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,9268, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,23 [0,76; 1,98], p=0,4049). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse. Die Meta-Analyse zu **Serokonversion (anti-HBe)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,6634, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,34 [0,72; 2,50], p=0,3528). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

Serologisches Ansprechen (HBsAg-Verlust und Serokonversion)

HBsAg-Verlust

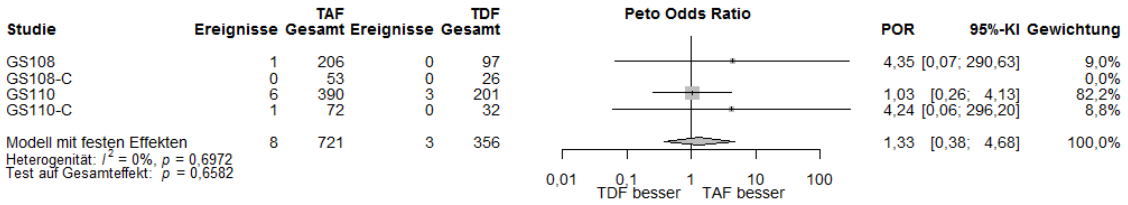


Abbildung 49: Meta-Analyse zu HBsAg-Verlust aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

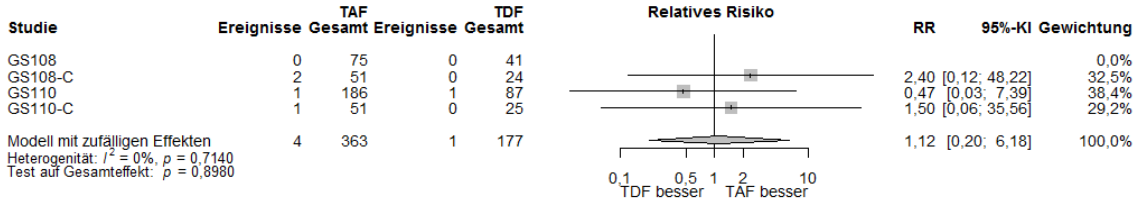


Abbildung 50: Meta-Analyse zu HBsAg-Verlust aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

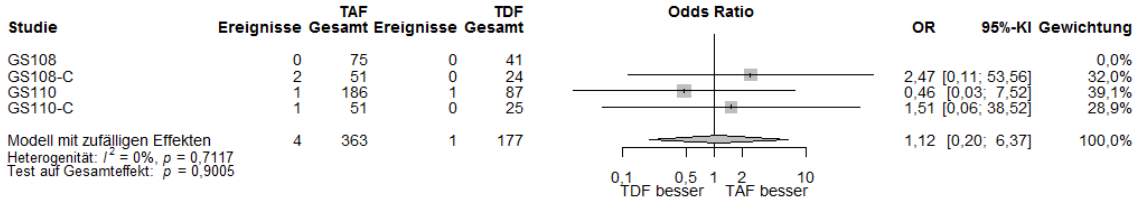


Abbildung 51: Meta-Analyse zu HBsAg-Verlust aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Serokonversion (anti-HBs)

Da nur in einer Studie Ereignisse auftraten, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Meta-Analyse zu **HBsAg-Verlust** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,6972, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,33 [0,38; 4,68], p=0,6582). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

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-/HBsAg-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 4-39: Operationalisierung von UE

Studie	Operationalisierung
GS108	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: • Mortalität • Ergänzend: Gesamtrate UE • SUE • UE Grad 3-4 • Therapieabbrüche aufgrund von UE • UE von Interesse: o Häufige UE ▪ UE bei ≥5% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten ▪ SUE bei ≥1% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten ▪ UE Grad 3-4 bei ≥1% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten ▪ Therapieabbrüche aufgrund von UE bei ≥1% der Patienten ((anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten o Nierenerkrankungen ▪ Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) ▪ Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) ▪ Nierenfunktionsstörungen anhand der mittleren Veränderung ab Baseline der - $eGFR_{CG}$ (mL/min) - $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ (mL/min/1,73m^2) ▪ Strukturelle Nierenschädigung anhand der mittleren Veränderung ab Baseline der - UPCR (mg/g) - UACR (mg/g) o Veränderungen der Knochendichte/Frakturen ▪ Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) ▪ Osteoporose (PT) ▪ Osteopenie (PT) ▪ Prozentuale Veränderung der Knochendichte - in der Hüfte - in der Wirbelsäule o Lebererkrankungen ▪ Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT)

Studie	Operationalisierung

GS108-C	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:
	• Mortalität
	• Ergänzend: Gesamtrate UE
	• SUE
	• UE Grad 3-4
	• Therapieabbrüche aufgrund von UE
	• UE von Interesse:
	  o Häufige UE
	  ▪ UE bei ≥5% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten
	  ▪ SUE bei ≥1% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten
	  ▪ UE Grad 3-4 bei ≥1% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten
	  ▪ Therapieabbrüche aufgrund von UE bei ≥1% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten
	  o Nierenerkrankungen
	  ▪ Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)
	  ▪ Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)
	  ▪ Nierenfunktionsstörungen anhand der mittleren Veränderung ab Baseline der
	  - $eGFR_{CG}$ (mL/min)
	  - $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ (mL/min/1,73m^2)
	  ▪ Strukturelle Nierenschädigung anhand der mittleren Veränderung ab Baseline der
	  - UPCR (mg/g)
	  - UACR (mg/g)
	  o Veränderungen der Knochendichte/Frakturen
	  ▪ Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)
	  ▪ Osteoporose (PT)
	  ▪ Osteopenie (PT)
	  ▪ Prozentuale Veränderung der Knochendichte
	  - in der Hüfte
	  - in der Wirbelsäule
	  o Lebererkrankungen
	  ▪ Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT)

GS110	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: • Mortalität • Ergänzend: Gesamtrate UE • SUE

Studie	Operationalisierung

	• UE Grad 3-4
	• Therapieabbrüche aufgrund von UE
	• UE von Interesse:
	  ○ Häufige UE
	  ▪ UE bei ≥5% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten
	  ▪ SUE bei ≥1% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten
	  ▪ UE Grad 3-4 bei ≥1% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten
	  ▪ Therapieabbrüche aufgrund von UE bei ≥1% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten
	  ○ Nierenerkrankungen
	  ▪ Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)
	  ▪ Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)
	  ▪ Nierenfunktionsstörungen anhand der mittleren Veränderung ab Baseline der
	  - $eGFR_{CG}$ (mL/min)
	  - $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ (mL/min/1,73m^2)
	  ▪ Strukturelle Nierenschädigung anhand der mittleren Veränderung ab Baseline der
	  - UPCR (mg/g)
	  - UACR (mg/g)
	  ○ Veränderungen der Knochendichte/Frakturen
	  ▪ Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)
	  ▪ Osteoporose (PT)
	  ▪ Osteopenie (PT)
	  ▪ Prozentuale Veränderung der Knochendichte
	  - in der Hüfte
	  - in der Wirbelsäule
	  ○ Lebererkrankungen
	  ▪ Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT)

GS110-C	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:
	• Mortalität
	• Ergänzend: Gesamtrate UE
	• SUE
	• UE Grad 3-4
	• Therapieabbrüche aufgrund von UE
	• UE von Interesse:
	  ○ Häufige UE
	  ▪ UE bei ≥5% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei

Studie	Operationalisierung
	Patienten ▪ SUE bei ≥1% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten ▪ UE Grad 3-4 bei ≥1% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten ▪ Therapieabbrüche aufgrund von UE bei ≥1% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten o Nierenerkrankungen ▪ Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) ▪ Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) ▪ Nierenfunktionsstörungen anhand der mittleren Veränderung ab Baseline der - $eGFR_{CG}$ (mL/min) - $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ (mL/min/1,73m^2) ▪ Strukturelle Nierenschädigung anhand der mittleren Veränderung ab Baseline der - UPCR (mg/g) - UACR (mg/g) o Veränderungen der Knochendichte/Frakturen ▪ Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) ▪ Osteoporose (PT) ▪ Osteopenie (PT) ▪ Prozentuale Veränderung der Knochendichte - in der Hüfte - in der Wirbelsäule o Lebererkrankungen ▪ Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT)
$eGFR_{CG}$=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault, $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$=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, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis, UACR=Albumin/Kreatinin-Ratio im Urin, UPCR=Protein/Kreatinin-Ratio im Urin	

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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zbAM

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
GS108-C	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GS110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GS110-C	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT=Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

UE wurden in den Studien mittels standardisierter MedDRA-Kodierung erfasst. Relevant ist hier 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
- Ergänzend: Gesamtrate UE
- SUE
- UE Grad 3-4
- Therapieabbrüche aufgrund von UE
- UE von Interesse:
  - Häufige UE
    - UE bei ≥5% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten
    - SUE bei ≥1% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten
    - UE Grad 3-4 bei ≥1% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten

    - Therapieabbrüche aufgrund von UE bei ≥1% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten
  - Nierenerkrankungen
    - Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)
    - Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)
    - Nierenfunktionsstörungen anhand der mittleren Veränderung ab Baseline der
      - $eGFR_{CG}$ (mL/min)
      - $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ (mL/min/1,73m2)
    - Strukturelle Nierenschädigung anhand der mittleren Veränderung ab Baseline der
      - UPCR (mg/g)
      - UACR (mg/g)
  - Veränderungen der Knochendichte/Frakturen
    - Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)
    - Osteoporose (PT)
    - Osteopenie (PT)
    - Prozentuale Veränderung der Knochendichte
      - in der Hüfte
      - in der Wirbelsäule
  - Lebererkrankungen
    - Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT)

Die Auswahl der häufigen UE wird auf solche beschränkt, die über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten beobachtet wurden, um statistisch aussagekräftige Analysen durchzuführen. Da alle vier betrachteten Studien in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, werden die PT unter den relevanten SOC dargestellt, die die beschriebenen Häufigkeitskriterien in mindestens einer der Studien erfüllen.

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 Veränderung $eGFR_{CG}$, UPCR und UACR und Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte und in der Wirbelsäule. Die Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ 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 $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ 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 4-41: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Veränderung $eGFR_{CG}$ bis Woche 96

Studie	**TAF**	**TDF**
Therapienaive Patienten		
GS108	8,6%	7,1%
GS108-C	3,8%	7,7%
GS110	9,7%	11,8%
GS110-C	5,6%	6,3%
Therapieerfahrene Patienten		
GS108	6,6%	7,3%
GS108-C	3,9%	4,2%
GS110	8,0%	9,1%
GS110-C	0,0%	4,0%
TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil		

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

Tabelle 4-42: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Veränderung UPCR bzw. UACR bis Woche 96

Studie	**TAF**	**TDF**
Therapienaive Patienten		
GS108	8,6%	9,1%
GS108-C	3,8%	7,7%
GS110	9,9%	12,3%
GS110-C	5,6%	6,3%
Therapieerfahrene Patienten		
GS108	6,6%	7,3%
GS108-C	3,9%	4,2%
GS110	8,0%	9,1%
GS110-C	0,0%	4,0%
TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil		

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

Tabelle 4-43: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte bis Woche 96

Studie	**TAF**	**TDF**
Therapienaive Patienten		
GS108	12,0%	11,1%
GS108-C	0,0%	7,1%
GS110	14,6%	12,9%
GS110-C	5,1%	0,0%
Therapieerfahrene Patienten		
GS108	12,2%	22,0%
GS108-C	5,0%	12,5%
GS110	11,4%	12,9%
GS110-C	0,0%	6,7%
TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil		

Tabelle 4-44: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule bis Woche 96

Studie	**TAF**	**TDF**
Therapienaive Patienten		
GS108	12,0%	11,1%
GS108-C	0,0%	7,1%
GS110	14,5%	13,4%
GS110-C	5,1%	0,0%
Therapieerfahrene Patienten		
GS108	10,7%	22,0%
GS108-C	5,0%	0,0%
GS110	11,4%	9,4%
GS110-C	0,0%	6,7%
TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil		

Der Anteil fehlender Werte in der Analyse bezogen auf die zugrundeliegende Analysepopulation ist in den Studien GS108 und GS110 leicht höher, allerdings ist er auch hier jeweils zwischen den beiden Armen ausgeglichen, mit Ausnahme der Analyse zu therapieerfahrenen 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 alle 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.

Therapienaive Patienten

Mortalität

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS108	209	0	99	0	-
GS108-C	53	0	26	0	-
GS110	393	0	204	0	-
GS110-C	72	0	32	0	-

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In keiner der Studien verstarb ein Patient.

Ergänzend: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Gesamtrate UE aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS108	209	170 (81,3)	99	75 (75,8)	1,07 [0,94; 1,22], 0,2799 1,39 [0,78; 2,48], 0,2579 0,06 [-0,04; 0,16], 0,2719
GS108-C	53	46 (86,8)	26	26 (100)	0,88 [0,78; 0,99], 0,0311 0,12 [0,01; 2,13], 0,1473 -0,13 [-0,24; -0,03], 0,0140
GS110	393	292 (74,3)	204	149 (73,0)	1,02 [0,92; 1,13], 0,7413 1,07 [0,73; 1,57], 0,7394 0,01 [-0,06; 0,09], 0,7406
GS110-C	72	60 (83,3)	32	28 (87,5)	0,95 [0,81; 1,13], 0,5664 0,71 [0,21; 2,41], 0,5880 -0,04 [-0,18; 0,10], 0,5688
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					

Hinsichtlich Gesamtrate UE besteht in Studie GS108-C ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen jeweils zugunsten von TAF (RR [95%-KI]: 0,88 [0,78; 0,99], p=0,0311). In allen anderen Studien zeigt sich hinsichtlich Gesamtrate UE kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-47: Ergebnisse für SUE aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS108	209	19 (9,1)	99	10 (10,1)	0,90 [0,43; 1,86], 0,7765 0,89 [0,40; 1,99], 0,7769 -0,01 [-0,08; 0,06], 0,7804
GS108-C	53	1 (1,9)	26	6 (23,1)	0,08 [0,01; 0,64], 0,0174 0,06 [0,01; 0,57], 0,0135 -0,21 [-0,38; -0,05], 0,0124
GS110	393	20 (5,1)	204	8 (3,9)	1,30 [0,58; 2,89], 0,5244 1,31 [0,57; 3,04], 0,5234 0,01 [-0,02; 0,05], 0,5056
GS110-C	72	4 (5,6)	32	1 (3,1)	1,78 [0,21; 15,28], 0,6002 1,82 [0,20; 16,99], 0,5978 0,02 [-0,06; 0,10], 0,5526
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					

Hinsichtlich SUE besteht in Studie GS108-C ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen jeweils zugunsten von TAF (RR [95%-KI]: 0,08 [0,01; 0,64], p=0,0174). In allen anderen Studien zeigt sich hinsichtlich Gesamtrate UE kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Tabelle 4-48: Ergebnisse für UE Grad 3-4 aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS108	209	12 (5,7)	99	5 (5,1)	1,14 [0,41; 3,14], 0,8045 1,15 [0,39; 3,34], 0,8042 0,01 [-0,05; 0,06], 0,7999
GS108-C	53	2 (3,8)	26	1 (3,8)	0,98 [0,09; 10,33], 0,9873 0,98 [0,08; 11,33], 0,9873 0,00 [-0,09; 0,09], 0,9874
GS110	393	22 (5,6)	204	10 (4,9)	1,14 [0,55; 2,37], 0,7208 1,15 [0,53; 2,48], 0,7205 0,01 [-0,03; 0,04], 0,7149
GS110-C	72	4 (5,6)	32	2 (6,2)	0,89 [0,17; 4,61], 0,8884 0,88 [0,15; 5,08], 0,8886 -0,01 [-0,11; 0,09], 0,8908
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

In keiner der Studien zeigt sich hinsichtlich UE Grad 3-4 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS108	209	4 (1,9)	99	1 (1,0)	1,89 [0,21; 16,73], 0,5653 1,91 [0,21; 17,34], 0,5644 0,01 [-0,02; 0,04], 0,5129
GS108-C	53	0	26	1 (3,8)	POR: 0,05 [0,00; 3,10], 0,1534 0,17 [0,01; 3,96], 0,2675 0,16 [0,01; 4,04], 0,2651 -0,04 [-0,13; 0,05], 0,4028
GS110	393	3 (0,8)	204	3 (1,5)	POR: 0,49 [0,09; 2,68], 0,4117 0,52 [0,11; 2,55], 0,4193 0,52 [0,10; 2,58], 0,4195 -0,01 [-0,03; 0,01], 0,4567
GS110-C	72	0	32	0	-
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

In keiner der Studien zeigt sich hinsichtlich Therapieabbrüche aufgrund von UE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Häufige unerwünschte Ereignisse

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Tabelle 4-50: Ergebnisse für häufige UE aus Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
GS108	209	67 (32,1)	99	25 (25,3)	1,27 [0,86; 1,88], 0,2331 1,40 [0,82; 2,39], 0,2240 0,07 [-0,04; 0,17], 0,2102

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS108-C	53	14 (26,4)	26	13 (50,0)	0,53 [0,29; 0,95], 0,0344 0,36 [0,13; 0,96], 0,0408 -0,24 [-0,46; -0,01], 0,0407
GS110	393	122 (31,0)	204	62 (30,4)	1,02 [0,79; 1,32], 0,8704 1,03 [0,71; 1,49], 0,8702 0,01 [-0,07; 0,08], 0,8700
GS110-C	72	16 (22,2)	32	4 (12,5)	1,78 [0,65; 4,90], 0,2658 2,00 [0,61; 6,55], 0,2520 0,10 [-0,05; 0,25], 0,2025
Bauch aufgetrieben (PT)					
GS108	209	4 (1,9)	99	0	POR: 4,43 [0,54; 36,49], 0,1666 4,29 [0,23; 78,83], 0,3273 4,36 [0,23; 81,73], 0,3251 0,02 [0,00; 0,04], 0,1176
GS108-C	53	2 (3,8)	26	2 (7,7)	0,49 [0,07; 3,29], 0,4632 0,47 [0,06; 3,54], 0,4644 -0,04 [-0,15; 0,08], 0,5026
GS110	393	11 (2,8)	204	2 (1,0)	POR: 2,35 [0,74; 7,46], 0,1491 2,85 [0,64; 12,76], 0,1696 2,91 [0,64; 13,25], 0,1676 0,02 [0,00; 0,04], 0,0924
GS110-C	72	2 (2,8)	32	1 (3,1)	0,89 [0,08; 9,45], 0,9222 0,89 [0,08; 10,14], 0,9223 0,00 [-0,07; 0,07], 0,9239
Schmerzen Oberbauch (PT)					
GS108	72	2 (2,8)	32	1 (3,1)	1,42 [0,39; 5,13], 0,5919 1,44 [0,38; 5,44], 0,5908 0,01 [-0,03; 0,06], 0,5659
GS108-C	53	4 (7,5)	26	2 (7,7)	0,98 [0,19; 5,01], 0,9817 0,98 [0,17; 5,73], 0,9817 0,00 [-0,13; 0,12], 0,9818
GS110	393	18 (4,6)	204	10 (4,9)	0,93 [0,44; 1,99], 0,8599 0,93 [0,42; 2,06], 0,8600 0,00 [-0,04; 0,03], 0,8614
GS110-C	72	3 (4,2)	32	1 (3,1)	1,33 [0,14; 12,33], 0,7999 1,35 [0,13; 13,48], 0,7994 0,01 [-0,07; 0,09], 0,7880
Obstipation (PT)					
GS108	209	3 (1,4)	99	5 (5,1)	0,28 [0,07; 1,17], 0,0806 0,27 [0,06; 1,17], 0,0804 -0,04 [-0,08; 0,01], 0,1239

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS108-C	53	0	26	0	-
GS110	393	10 (2,5)	204	6 (2,9)	0,87 [0,32; 2,35], 0,7760 0,86 [0,31; 2,41], 0,7761 0,00 [-0,03; 0,02], 0,7807
GS110-C	72	0	32	0	-
Diarrhoe (PT)					
GS108	209	11 (5,3)	99	2 (2,0)	2,61 [0,59; 11,53], 0,2071 2,69 [0,59; 12,39], 0,2030 0,03 [-0,01; 0,07], 0,1215
GS108-C	53	3 (5,7)	26	3 (11,5)	0,49 [0,11; 2,27], 0,3616 0,46 [0,09; 2,46], 0,3635 -0,06 [-0,20; 0,08], 0,4027
GS110	393	21 (5,3)	204	9 (4,4)	1,21 [0,57; 2,60], 0,6223 1,22 [0,55; 2,72], 0,6216 0,01 [-0,03; 0,05], 0,6109
GS110-C	72	3 (4,2)	32	1 (3,1)	1,33 [0,14; 12,33], 0,7999 1,35 [0,13; 13,48], 0,7994 0,01 [-0,07; 0,09], 0,7880
Dyspepsie (PT)					
GS108	209	8 (3,8)	99	5 (5,1)	0,76 [0,25; 2,26], 0,6186 0,75 [0,24; 2,35], 0,6193 -0,01 [-0,06; 0,04], 0,6342
GS108-C	53	0	26	0	-
GS110	393	24 (6,1)	204	12 (5,9)	1,04 [0,53; 2,03], 0,9130 1,04 [0,51; 2,13], 0,9130 0,00 [-0,04; 0,04], 0,9125
GS110-C	72	0	32	0	-
Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT)					
GS108	209	2 (1,0)	99	1 (1,0)	POR: 0,95 [0,08; 10,76], 0,9647 0,95 [0,09; 10,32], 0,9646 0,95 [0,08; 10,57], 0,9646 0,00 [-0,02; 0,02], 0,9649
GS108-C	53	0	26	2 (7,7)	0,10 [0,00; 2,01], 0,1326 0,09 [0,00; 1,98], 0,1274 -0,08 [-0,19; 0,04], 0,1793
GS110	393	8 (2,0)	204	3 (1,5)	1,38 [0,37; 5,16], 0,6282 1,39 [0,37; 5,31], 0,6278 0,01 [-0,02; 0,03], 0,6086
GS110-C	72	0	32	0	-

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Übelkeit (PT)					
GS108	209	12 (5,7)	99	8 (8,1)	0,71 [0,30; 1,68], 0,4372 0,69 [0,27; 1,75], 0,4386 -0,02 [-0,09; 0,04], 0,4615
GS108-C	53	2 (3,8)	26	1 (3,8)	0,98 [0,09; 10,33], 0,9873 0,98 [0,08; 11,33], 0,9873 0,00 [-0,09; 0,09], 0,9874
GS110	393	23 (5,9)	204	8 (3,9)	1,49 [0,68; 3,28], 0,3184 1,52 [0,67; 3,47], 0,3164 0,02 [-0,02; 0,05], 0,2841
GS110-C	72	1 (1,4)	32	1 (3,1)	0,44 [0,03; 6,89], 0,5619 0,44 [0,03; 7,21], 0,5624 -0,02 [-0,08; 0,05], 0,6065
Zahnschmerzen (PT)					
GS108	209	9 (4,3)	99	1 (1,0)	POR: 2,85 [0,74; 10,94], 0,1281 4,26 [0,55; 33,19], 0,1661 4,41 [0,55; 35,30], 0,1621 0,03 [0,00; 0,07], 0,0563
GS108-C	53	1 (1,9)	26	4 (15,4)	0,12 [0,01; 1,04], 0,0547 0,11 [0,01; 1,00], 0,0501 -0,13 [-0,28; 0,01], 0,0651
GS110	393	6 (1,5)	204	1 (0,5)	3,11 [0,38; 25,70], 0,2913 3,15 [0,38; 26,32], 0,2900 0,01 [-0,01; 0,03], 0,1886
GS110-C	72	0	32	0	-

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Hinsichtlich Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, häufige UE) zeigt sich lediglich in Studie GS108-C ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (RR [95%-KI]: 0,53 [0,29; 0,95], p=0,0344). In keiner der anderen Studien zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Auch in allen häufigen PT unter dieser SOC bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)

Tabelle 4-51: Ergebnisse für häufige UE aus Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
GS108	209	37 (17,7)	99	11 (11,1)	1,59 [0,85; 2,99], 0,1468 1,72 [0,84; 3,54], 0,1397 0,07 [-0,01; 0,15], 0,1093
GS108-C	53	7 (13,2)	26	2 (7,7)	1,72 [0,38; 7,69], 0,4799 1,83 [0,35; 9,48], 0,4737 0,06 [-0,08; 0,19], 0,4305
GS110	393	61 (15,5)	204	35 (17,2)	0,90 [0,62; 1,32], 0,6051 0,89 [0,56; 1,40], 0,6061 -0,02 [-0,08; 0,05], 0,6105
GS110-C	72	3 (4,2)	32	2 (6,2)	0,67 [0,12; 3,80], 0,6479 0,65 [0,10; 4,11], 0,6489 -0,02 [-0,12; 0,07], 0,6697
Brustkorbbeschwerden (PT)					
GS108	209	0	99	0	-
GS108-C	53	3 (5,7)	26	0	POR: 4,62 [0,40; 52,96], 0,2191 3,50 [0,19; 65,35], 0,4015 3,67 [0,18; 73,80], 0,3954 0,06 [-0,03; 0,14], 0,1816
GS110	393	0	204	1 (0,5)	POR: 0,05 [0,00; 3,34], 0,1651 0,17 [0,01; 4,24], 0,2827 0,17 [0,01; 4,25], 0,2823 0,00 [-0,02; 0,01], 0,4304
GS110-C	72	0	32	0	-
Ermüdung (PT)					
GS108	209	10 (4,8)	99	6 (6,1)	0,79 [0,30; 2,11], 0,6376 0,78 [0,27; 2,21], 0,6382 -0,01 [-0,07; 0,04], 0,6505
GS108-C	53	1 (1,9)	26	1 (3,8)	0,49 [0,03; 7,54], 0,6094 0,48 [0,03; 8,01], 0,6098 -0,02 [-0,10; 0,06], 0,6416
GS110	393	28 (7,1)	204	11 (5,4)	1,32 [0,67; 2,60], 0,4196 1,35 [0,66; 2,76], 0,4180 0,02 [-0,02; 0,06], 0,3970

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS110-C	72	1 (1,4)	32	1 (3,1)	0,44 [0,03; 6,89], 0,5619 0,44 [0,03; 7,21], 0,5624 -0,02 [-0,08; 0,05], 0,6065
Fieber (PT)					
GS108	209	8 (3,8)	99	1 (1,0)	POR: 2,69 [0,65; 11,11], 0,1710 3,79 [0,48; 29,88], 0,2061 3,90 [0,48; 31,62], 0,2024 0,03 [0,00; 0,06], 0,0905
GS108-C	53	3 (5,7)	26	0	POR: 4,62 [0,40; 52,96], 0,2191 3,50 [0,19; 65,35], 0,4015 3,67 [0,18; 73,80], 0,3954 0,06 [-0,03; 0,14], 0,1816
GS110	393	18 (4,6)	204	7 (3,4)	1,33 [0,57; 3,14], 0,5087 1,35 [0,55; 3,29], 0,5077 0,01 [-0,02; 0,04], 0,4874
GS110-C	72	0	32	1 (3,1)	POR: 0,04 [0,00; 2,71], 0,1336 0,15 [0,01; 3,60], 0,2426 0,14 [0,01; 3,65], 0,2407 -0,03 [-0,10; 0,04], 0,4049

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Hinsichtlich Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, häufige UE) zeigt sich in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Auch in keinem häufigen PT unter dieser SOC besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)

Tabelle 4-52: Ergebnisse für häufige UE aus Leber- und Gallenerkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)					
GS108	209	18 (8,6)	99	4 (4,0)	2,13 [0,74; 6,13], 0,1604 2,24 [0,74; 6,80], 0,1552 0,05 [-0,01; 0,10], 0,0990
GS108-C	53	7 (13,2)	26	4 (15,4)	0,86 [0,28; 2,67], 0,7922 0,84 [0,22; 3,16], 0,7930 -0,02 [-0,19; 0,14], 0,7971
GS110	393	15 (3,8)	204	9 (4,4)	0,87 [0,39; 1,94], 0,7256 0,86 [0,37; 2,00], 0,7258 -0,01 [-0,04; 0,03], 0,7313
GS110-C	72	5 (6,9)	32	3 (9,4)	0,74 [0,19; 2,91], 0,6675 0,72 [0,16; 3,22], 0,6688 -0,02 [-0,14; 0,09], 0,6834
Cholezystitis (PT)					
GS108	209	0	99	0	-
GS108-C	53	0	26	3 (11,5)	POR: 0,04 [0,00; 0,51], 0,0122 0,07 [0,00; 1,33], 0,0772 0,06 [0,00; 1,26], 0,0707 -0,12 [-0,24; 0,01], 0,0802
GS110	393	1 (0,3)	204	1 (0,5)	POR: 0,49 [0,03; 9,20], 0,6366 0,52 [0,03; 8,26], 0,6423 0,52 [0,03; 8,32], 0,6423 0,00 [-0,01; 0,01], 0,6688
GS110-C	72	0	32	0	-
Steatosis hepatis (PT)					
GS108	209	8 (3,8)	99	0	POR: 4,52 [1,01; 20,27], 0,0489 8,10 [0,47; 138,86], 0,1493 8,39 [0,48; 146,91], 0,1451 0,04 [0,01; 0,07], 0,0125
GS108-C	53	3 (5,7)	26	0	POR: 4,62 [0,40; 52,96], 0,2191 3,50 [0,19; 65,35], 0,4015 3,67 [0,18; 73,80], 0,3954 0,06 [-0,03; 0,14], 0,1816

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS110	393	3 (0,8)	204	2 (1,0)	POR: 0,77 [0,12; 4,92], 0,7827 0,78 [0,13; 4,62], 0,7831 0,78 [0,13; 4,69], 0,7831 0,00 [-0,02; 0,01], 0,7907
GS110-C	72	0	32	0	-
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Hinsichtlich Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, häufige UE) zeigt sich in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. In Studie GS108-C besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich Cholezystitis (PT, häufige UE) zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,04 [0,00; 0,51], p=0,0122). Des Weiteren besteht hinsichtlich Steatosis hepatis (PT) in Studie GS108 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten TAF (POR [95%-KI]: 4,52 [1,01; 20,27], p=0,0489).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Tabelle 4-53: Ergebnisse für häufige UE aus Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
GS108	209	98 (46,9)	99	41 (41,4)	1,13 [0,86; 1,49], 0,3764 1,25 [0,77; 2,03], 0,3675 0,05 [-0,06; 0,17], 0,3642
GS108-C	53	32 (60,4)	26	16 (61,5)	0,98 [0,67; 1,43], 0,9205 0,95 [0,36; 2,49], 0,9209 -0,01 [-0,24; 0,22], 0,9207
GS110	393	124 (31,6)	204	62 (30,4)	1,04 [0,81; 1,34], 0,7722 1,06 [0,73; 1,52], 0,7716 0,01 [-0,07; 0,09], 0,7709
GS110-C	72	37 (51,4)	32	20 (62,5)	0,82 [0,58; 1,17], 0,2730 0,63 [0,27; 1,49], 0,2949 -0,11 [-0,31; 0,09], 0,2849

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Grippe (PT)					
GS108	209	12 (5,7)	99	4 (4,0)	1,42 [0,47; 4,29], 0,5335 1,45 [0,45; 4,60], 0,5319 0,02 [-0,03; 0,07], 0,5048
GS108-C	53	2 (3,8)	26	1 (3,8)	0,98 [0,09; 10,33], 0,9873 0,98 [0,08; 11,33], 0,9873 0,00 [-0,09; 0,09], 0,9874
GS110	393	9 (2,3)	204	3 (1,5)	1,56 [0,43; 5,69], 0,5028 1,57 [0,42; 5,87], 0,5021 0,01 [-0,01; 0,03], 0,4688
GS110-C	72	2 (2,8)	32	0	POR: 4,30 [0,21; 87,89], 0,3434 2,26 [0,11; 45,78], 0,5952 2,30 [0,11; 49,39], 0,5933 0,03 [-0,03; 0,09], 0,3559
Infektion der oberen Atemwege (PT)					
GS108	209	29 (13,9)	99	11 (11,1)	1,25 [0,65; 2,40], 0,5039 1,29 [0,62; 2,70], 0,5011 0,03 [-0,05; 0,11], 0,4853
GS108-C	53	10 (18,9)	26	8 (30,8)	0,61 [0,27; 1,37], 0,2323 0,52 [0,18; 1,54], 0,2400 -0,12 [-0,33; 0,09], 0,2582
GS110	393	38 (9,7)	204	22 (10,8)	0,90 [0,55; 1,47], 0,6669 0,89 [0,51; 1,54], 0,6675 -0,01 [-0,06; 0,04], 0,6721
GS110-C	72	13 (18,1)	32	8 (25,0)	0,72 [0,33; 1,57], 0,4112 0,66 [0,24; 1,80], 0,4173 -0,07 [-0,24; 0,10], 0,4350
Harnwegsinfektion (PT)					
GS108	209	9 (4,3)	99	3 (3,0)	1,42 [0,39; 5,13], 0,5919 1,44 [0,38; 5,44], 0,5908 0,01 [-0,03; 0,06], 0,5659
GS108-C	53	2 (3,8)	26	0	POR: 4,53 [0,23; 88,10], 0,3188 2,50 [0,12; 50,26], 0,5496 2,57 [0,12; 55,55], 0,5466 0,04 [-0,04; 0,11], 0,3284
GS110	393	12 (3,1)	204	7 (3,4)	0,89 [0,36; 2,23], 0,8030 0,89 [0,34; 2,29], 0,8031 0,00 [-0,03; 0,03], 0,8064

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS110-C	72	3 (4,2)	32	5 (15,6)	0,27 [0,07; 1,05], 0,0585 0,23 [0,05; 1,05], 0,0581 -0,11 [-0,25; 0,02], 0,0938
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Hinsichtlich Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, häufige UE) zeigt sich in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Auch in keinem häufigen PT unter dieser SOC besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Untersuchungen (SOC)

Tabelle 4-54: Ergebnisse für häufige UE aus Untersuchungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Untersuchungen (SOC)					
GS108	209	9 (4,3)	99	7 (7,1)	0,61 [0,23; 1,59], 0,3105 0,59 [0,21; 1,64], 0,3120 -0,03 [-0,09; 0,03], 0,3461
GS108-C	53	11 (20,8)	26	9 (34,6)	0,60 [0,28; 1,26], 0,1787 0,49 [0,17; 1,41], 0,1871 -0,14 [-0,35; 0,07], 0,2021
GS110	393	19 (4,8)	204	11 (5,4)	0,90 [0,44; 1,85], 0,7673 0,89 [0,42; 1,91], 0,7675 -0,01 [-0,04; 0,03], 0,7711
GS110-C	72	16 (22,2)	32	6 (18,8)	1,19 [0,51; 2,75], 0,6921 1,24 [0,43; 3,53], 0,6894 0,03 [-0,13; 0,20], 0,6816
Amylase erhöht (PT)					
GS108	209	0	99	1 (1,0)	POR: 0,04 [0,00; 2,96], 0,1462 0,16 [0,01; 3,86], 0,2584 0,16 [0,01; 3,88], 0,2577 -0,01 [-0,03; 0,01], 0,4232

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS108-C	53	0	26	2 (7,7)	POR: 0,05 [0,00; 0,90], 0,0421 0,10 [0,00; 2,01], 0,1326 0,09 [0,00; 1,98], 0,1274 -0,08 [-0,19; 0,04], 0,1793
GS110	393	0	204	0	-
GS110-C	72	1 (1,4)	32	1 (3,1)	0,44 [0,03; 6,89], 0,5619 0,44 [0,03; 7,21], 0,5624 -0,02 [-0,08; 0,05], 0,6065
Cholesterin im Blut erniedrigt (PT)					
GS108	209	0	99	0	-
GS108-C	53	1 (1,9)	26	0	POR: 4,44 [0,07; 287,63], 0,4837 1,50 [0,06; 35,61], 0,8019 1,51 [0,06; 38,45], 0,8015 0,02 [-0,05; 0,09], 0,5817
GS110	393	0	204	0	-
GS110-C	72	1 (1,4)	32	2 (6,2)	0,22 [0,02; 2,36], 0,2124 0,21 [0,02; 2,42], 0,2114 -0,05 [-0,14; 0,04], 0,2796
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT)					
GS108	209	0	99	0	-
GS108-C	53	1 (1,9)	26	1 (3,8)	0,49 [0,03; 7,54], 0,6094 0,48 [0,03; 8,01], 0,6098 -0,02 [-0,10; 0,06], 0,6416
GS110	393	2 (0,5)	204	0	POR: 4,58 [0,25; 85,30], 0,3078 2,60 [0,13; 53,93], 0,5365 2,61 [0,12; 54,66], 0,5361 0,01 [-0,01; 0,02], 0,3351
GS110-C	72	0	32	2 (6,2)	POR: 0,04 [0,00; 0,77], 0,0330 0,09 [0,00; 1,83], 0,1174 0,08 [0,00; 1,80], 0,1135 -0,06 [-0,15; 0,03], 0,1842
Parathormon im Blut erhöht (PT)					
GS108	209	1 (0,5)	99	0	POR: 4,37 [0,07; 290,15], 0,4913 1,43 [0,06; 34,76], 0,8266 1,43 [0,06; 35,46], 0,8265 0,00 [-0,01; 0,02], 0,6006

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS108-C	53	2 (3,8)	26	2 (7,7)	0,49 [0,07; 3,29], 0,4632 0,47 [0,06; 3,54], 0,4644 -0,04 [-0,15; 0,08], 0,5026
GS110	393	1 (0,3)	204	0	POR: 4,57 [0,07; 284,74], 0,4712 1,56 [0,06; 38,15], 0,7848 1,56 [0,06; 38,54], 0,7848 0,00 [-0,01; 0,01], 0,5831
GS110-C	72	3 (4,2)	32	3 (9,4)	0,44 [0,09; 2,08], 0,3037 0,42 [0,08; 2,21], 0,3055 -0,05 [-0,16; 0,06], 0,3579
Renale Kreatininclearance vermindert (PT)					
GS108	209	0	99	0	-
GS108-C	53	2 (3,8)	26	0	POR: 4,53 [0,23; 88,10], 0,3188 2,50 [0,12; 50,26], 0,5496 2,57 [0,12; 55,55], 0,5466 0,04 [-0,04; 0,11], 0,3284
GS110	393	0	204	0	-
GS110-C	72	2 (2,8)	32	2 (6,2)	POR: 0,39 [0,05; 3,40], 0,3977 0,44 [0,07; 3,02], 0,4066 0,43 [0,06; 3,19], 0,4078 -0,03 [-0,13; 0,06], 0,4598
Gewicht erniedrigt (PT)					
GS108	209	2 (1,0)	99	1 (1,0)	POR: 0,95 [0,08; 10,76], 0,9647 0,95 [0,09; 10,32], 0,9646 0,95 [0,08; 10,57], 0,9646 0,00 [-0,02; 0,02], 0,9649
GS108-C	53	1 (1,9)	26	3 (11,5)	0,16 [0,02; 1,50], 0,1089 0,15 [0,01; 1,49], 0,1052 -0,10 [-0,22; 0,03], 0,1399
GS110	393	2 (0,5)	204	0	POR: 4,58 [0,25; 85,30], 0,3078 2,60 [0,13; 53,93], 0,5365 2,61 [0,12; 54,66], 0,5361 0,01 [-0,01; 0,02], 0,3351
GS110-C	72	0	32	0	-

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Hinsichtlich Untersuchungen (SOC, häufige UE) zeigt sich in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. In Studie GS108-C besteht hinsichtlich Amylase erhöht (PT, häufige UE) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,90], p=0,0421). Hinsichtlich Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT, häufige UE) besteht jedoch in Studie GS110-C ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,04 [0,00; 0,77], p=0,0330).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für häufige UE aus Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)					
GS108	209	12 (5,7)	99	9 (9,1)	0,63 [0,28; 1,45], 0,2782 0,61 [0,25; 1,50], 0,2801 -0,03 [-0,10; 0,03], 0,3112
GS108-C	53	10 (18,9)	26	3 (11,5)	1,64 [0,49; 5,44], 0,4226 1,78 [0,45; 7,13], 0,4135 0,07 [-0,09; 0,24], 0,3746
GS110	393	26 (6,6)	204	10 (4,9)	1,35 [0,66; 2,74], 0,4075 1,37 [0,65; 2,91], 0,4058 0,02 [-0,02; 0,06], 0,3829
GS110-C	72	10 (13,9)	32	2 (6,2)	2,22 [0,52; 9,57], 0,2837 2,42 [0,50; 11,74], 0,2729 0,08 [-0,04; 0,19], 0,1961
Appetit vermindert (PT)					
GS108	209	1 (0,5)	99	5 (5,1)	POR: 0,09 [0,02; 0,52], 0,0068 0,09 [0,01; 0,80], 0,0304 0,09 [0,01; 0,78], 0,0292 -0,05 [-0,09; 0,00], 0,0423
GS108-C	53	0	26	2 (7,7)	POR: 0,05 [0,00; 0,90], 0,0421 0,10 [0,00; 2,01], 0,1326 0,09 [0,00; 1,98], 0,1274 -0,08 [-0,19; 0,04], 0,1793
GS110	393	10 (2,5)	204	4 (2,0)	1,30 [0,41; 4,09], 0,6561 1,31 [0,40; 4,21], 0,6558 0,01 [-0,02; 0,03], 0,6417

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS110-C	72	1 (1,4)	32	1 (3,1)	0,44 [0,03; 6,89], 0,5619 0,44 [0,03; 7,21], 0,5624 -0,02 [-0,08; 0,05], 0,6065
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Hinsichtlich Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, häufige UE) zeigt sich in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Hinsichtlich Appetit vermindert (PT, häufige UE) besteht sowohl in Studie GS108 (POR [95%-KI]: 0,09 [0,02; 0,52], p=0,0068) als auch in Studie GS108-C (POR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,90], p=0,0421) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von TAF.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)

Tabelle 4-56: Ergebnisse für häufige UE aus Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)[a]					
GS108	209	55 (26,3)	99	24 (24,2)	1,09 [0,72; 1,64], 0,6987 1,12 [0,64; 1,94], 0,6972 0,02 [-0,08; 0,12], 0,6943
GS108-C	53	9 (17,0)	26	6 (23,1)	0,74 [0,29; 1,85], 0,5136 0,68 [0,21; 2,18], 0,5177 -0,06 [-0,25; 0,13], 0,5314
GS110	393	75 (19,1)	204	41 (20,1)	0,95 [0,68; 1,34], 0,7661 0,94 [0,61; 1,43], 0,7665 -0,01 [-0,08; 0,06], 0,7678
GS110-C	72	5 (6,9)	32	7 (21,9)	0,32 [0,11; 0,92], 0,0355 0,27 [0,08; 0,92], 0,0360 -0,15 [-0,30; 0,01], 0,0587
Arthralgie (PT)					
GS108	209	11 (5,3)	99	10 (10,1)	0,52 [0,23; 1,19], 0,1202 0,49 [0,20; 1,21], 0,1218 -0,05 [-0,12; 0,02], 0,1547

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS108-C	53	2 (3,8)	26	0	POR: 4,53 [0,23; 88,10], 0,3188 2,50 [0,12; 50,26], 0,5496 2,57 [0,12; 55,55], 0,5466 0,04 [-0,04; 0,11], 0,3284
GS110	393	16 (4,1)	204	5 (2,5)	1,66 [0,62; 4,47], 0,3150 1,69 [0,61; 4,68], 0,3132 0,02 [-0,01; 0,05], 0,2709
GS110-C	72	2 (2,8)	32	0	POR: 4,30 [0,21; 87,89], 0,3434 2,26 [0,11; 45,78], 0,5952 2,30 [0,11; 49,39], 0,5933 0,03 [-0,03; 0,09], 0,3559
Rückenschmerzen (PT)					
GS108	209	15 (7,2)	99	1 (1,0)	POR: 3,48 [1,19; 10,22], 0,0230 7,11 [0,95; 53,03], 0,0559 7,58 [0,99; 58,20], 0,0515 0,06 [0,02; 0,10], 0,0026
GS108-C	53	2 (3,8)	26	1 (3,8)	0,98 [0,09; 10,33], 0,9873 0,98 [0,08; 11,33], 0,9873 0,00 [-0,09; 0,09], 0,9874
GS110	393	25 (6,4)	204	16 (7,8)	0,81 [0,44; 1,48], 0,4970 0,80 [0,42; 1,53], 0,4979 -0,01 [-0,06; 0,03], 0,5100
GS110-C	72	0	32	1 (3,1)	POR: 0,04 [0,00; 2,71], 0,1336 0,15 [0,01; 3,60], 0,2426 0,14 [0,01; 3,65], 0,2407 -0,03 [-0,10; 0,04], 0,4049
Bandscheibenprotrusion (PT)					
GS108	209	0	99	1 (1,0)	POR: 0,04 [0,00; 2,96], 0,1462 0,16 [0,01; 3,86], 0,2584 0,16 [0,01; 3,88], 0,2577 -0,01 [-0,03; 0,01], 0,4232
GS108-C	53	1 (1,9)	26	3 (11,5)	0,16 [0,02; 1,50], 0,1089 0,15 [0,01; 1,49], 0,1052 -0,10 [-0,22; 0,03], 0,1399
GS110	393	2 (0,5)	204	2 (1,0)	POR: 0,49 [0,06; 3,91], 0,5034 0,52 [0,07; 3,66], 0,5104 0,52 [0,07; 3,69], 0,5106 0,00 [-0,02; 0,01], 0,5443

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS110-C	72	0	32	1 (3,1)	POR: 0,04 [0,00; 2,71], 0,1336 0,15 [0,01; 3,60], 0,2426 0,14 [0,01; 3,65], 0,2407 -0,03 [-0,10; 0,04], 0,4049
Osteoarthritis der Wirbelsäule (PT)					
GS108	209	0	99	1 (1,0)	POR: 0,04 [0,00; 2,96], 0,1462 0,16 [0,01; 3,86], 0,2584 0,16 [0,01; 3,88], 0,2577 -0,01 [-0,03; 0,01], 0,4232
GS108-C	53	1 (1,9)	26	2 (7,7)	0,25 [0,02; 2,58], 0,2420 0,23 [0,02; 2,67], 0,2405 -0,06 [-0,17; 0,05], 0,2955
GS110	393	3 (0,8)	204	1 (0,5)	POR: 1,51 [0,19; 11,96], 0,6982 1,56 [0,16; 14,88], 0,7005 1,56 [0,16; 15,11], 0,7003 0,00 [-0,01; 0,02], 0,6777
GS110-C	72	0	32	0	-

a: Zu den häufigen UE aus Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) zählt auch Osteopenie (PT), welches im Rahmen der Analyse der Veränderungen der Knochendichte/Frakturen ebenfalls betrachtet wird. Die Ergebnisse hierzu sind daher weiter unten in diesem Abschnitt aufgeführt.

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, UE=Unerwünschtes Ereignis

Hinsichtlich Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, häufige UE) zeigt sich in Studie GS110-C ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (RR [95%-KI]: 0,32 [0,11; 0,92], p=0,0355). Hinsichtlich Rückenschmerzen (PT, häufige UE) besteht in Studie GS108 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von TAF (POR [95%-KI]: 3,48 [1,19; 10,22], p=0,0230).

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Tabelle 4-57: Ergebnisse für häufige UE aus Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
GS108	209	60 (28,7)	99	22 (22,2)	1,29 [0,84; 1,98], 0,2387 1,41 [0,80; 2,47], 0,2303 0,06 [-0,04; 0,17], 0,2141
GS108-C	53	8 (15,1)	26	4 (15,4)	0,98 [0,33; 2,96], 0,9730 0,98 [0,27; 3,60], 0,9731 0,00 [-0,17; 0,17], 0,9731
GS110	393	85 (21,6)	204	28 (13,7)	1,58 [1,06; 2,33], 0,0230 1,73 [1,09; 2,76], 0,0204 0,08 [0,02; 0,14], 0,0130
GS110-C	72	7 (9,7)	32	4 (12,5)	0,78 [0,24; 2,47], 0,6700 0,75 [0,20; 2,78], 0,6715 -0,03 [-0,16; 0,11], 0,6833
Schwindelgefühl (PT)					
GS108	209	5 (2,4)	99	4 (4,0)	0,59 [0,16; 2,16], 0,4269 0,58 [0,15; 2,22], 0,4277 -0,02 [-0,06; 0,03], 0,4626
GS108-C	53	1 (1,9)	26	1 (3,8)	0,49 [0,03; 7,54], 0,6094 0,48 [0,03; 8,01], 0,6098 -0,02 [-0,10; 0,06], 0,6416
GS110	393	16 (4,1)	204	3 (1,5)	2,77 [0,82; 9,39], 0,1023 2,84 [0,82; 9,87], 0,0999 0,03 [0,00; 0,05], 0,0463
GS110-C	72	4 (5,6)	32	2 (6,2)	0,89 [0,17; 4,61], 0,8884 0,88 [0,15; 5,08], 0,8886 -0,01 [-0,11; 0,09], 0,8908
Kopfschmerz (PT)					
GS108	209	41 (19,6)	99	13 (13,1)	1,49 [0,84; 2,66], 0,1721 1,61 [0,82; 3,17], 0,1648 0,06 [-0,02; 0,15], 0,1375
GS108-C	53	5 (9,4)	26	0	POR: 4,81 [0,71; 32,66], 0,1079 5,50 [0,32; 95,84], 0,2424 6,01 [0,32; 112,96], 0,2308 0,09 [0,00; 0,19], 0,0525
GS110	393	44 (11,2)	204	15 (7,4)	1,52 [0,87; 2,67], 0,1419 1,59 [0,86; 2,93], 0,1384 0,04 [-0,01; 0,09], 0,1127

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS110-C	72	1 (1,4)	32	1 (3,1)	0,44 [0,03; 6,89], 0,5619 0,44 [0,03; 7,21], 0,5624 -0,02 [-0,08; 0,05], 0,6065
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Hinsichtlich Erkrankungen des Nervensystems (SOC, häufige UE) zeigt sich in Studien GS110 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von TAF (RR [95%-KI]: 1,58 [1,06; 2,33], p=0,0230). In keinem häufigen PT unter dieser SOC besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)

Tabelle 4-58: Ergebnisse für häufige UE aus Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					
GS108	209	34 (16,3)	99	11 (11,1)	1,46 [0,77; 2,77], 0,2403 1,55 [0,75; 3,21], 0,2341 0,05 [-0,03; 0,13], 0,2042
GS108-C	53	11 (20,8)	26	4 (15,4)	1,35 [0,48; 3,83], 0,5740 1,44 [0,41; 5,05], 0,5688 0,05 [-0,12; 0,23], 0,5510
GS110	393	54 (13,7)	204	22 (10,8)	1,27 [0,80; 2,03], 0,3082 1,32 [0,78; 2,23], 0,3052 0,03 [-0,02; 0,08], 0,2877
GS110-C	72	8 (11,1)	32	2 (6,2)	1,78 [0,40; 7,91], 0,4499 1,88 [0,38; 9,37], 0,4438 0,05 [-0,06; 0,16], 0,3904
Husten (PT)					
GS108	209	16 (7,7)	99	8 (8,1)	0,95 [0,42; 2,14], 0,8965 0,94 [0,39; 2,28], 0,8965 0,00 [-0,07; 0,06], 0,8974
GS108-C	53	7 (13,2)	26	2 (7,7)	1,72 [0,38; 7,69], 0,4799 1,83 [0,35; 9,48], 0,4737 0,06 [-0,08; 0,19], 0,4305

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS110	393	30 (7,6)	204	11 (5,4)	1,42 [0,72; 2,77], 0,3091 1,45 [0,71; 2,96], 0,3067 0,02 [-0,02; 0,06], 0,2794
GS110-C	72	1 (1,4)	32	0	POR: 4,24 [0,06; 296,20], 0,5050 1,36 [0,06; 32,42], 0,8508 1,36 [0,05; 34,38], 0,8506 0,01 [-0,04; 0,07], 0,6067
Schmerzen im Oropharynx (PT)					
GS108	209	9 (4,3)	99	1 (1,0)	POR: 2,85 [0,74; 10,94], 0,1281 4,26 [0,55; 33,19], 0,1661 4,41 [0,55; 35,30], 0,1621 0,03 [0,00; 0,07], 0,0563
GS108-C	53	6 (11,3)	26	2 (7,7)	1,47 [0,32; 6,80], 0,6206 1,53 [0,29; 8,17], 0,6175 0,04 [-0,10; 0,17], 0,5937
GS110	393	8 (2,0)	204	6 (2,9)	0,69 [0,24; 1,97], 0,4900 0,69 [0,23; 2,00], 0,4904 -0,01 [-0,04; 0,02], 0,5120
GS110-C	72	3 (4,2)	32	1 (3,1)	1,33 [0,14; 12,33], 0,7999 1,35 [0,13; 13,48], 0,7994 0,01 [-0,07; 0,09], 0,7880

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Hinsichtlich Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, häufige UE) zeigt sich in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Auch in keinem häufigen PT unter dieser SOC besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)

Tabelle 4-59: Ergebnisse für häufige SUE aus Leber- und Gallenerkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)					
GS108	209	1 (0,5)	99	0	POR: 4,37 [0,07; 290,15], 0,4913 1,43 [0,06; 34,76], 0,8266 1,43 [0,06; 35,46], 0,8265 0,00 [-0,01; 0,02], 0,6006
GS108-C	53	0	26	2 (7,7)	POR: 0,05 [0,00; 0,90], 0,0421 0,10 [0,00; 2,01], 0,1326 0,09 [0,00; 1,98], 0,1274 -0,08 [-0,19; 0,04], 0,1793
GS110	393	1 (0,3)	204	0	POR: 4,57 [0,07; 284,74], 0,4712 1,56 [0,06; 38,15], 0,7848 1,56 [0,06; 38,54], 0,7848 0,00 [-0,01; 0,01], 0,5831
GS110-C	72	0	32	0	-
Cholezystitis (PT)					
GS108	209	0	99	0	-
GS108-C	53	0	26	2 (7,7)	POR: 0,05 [0,00; 0,90], 0,0421 0,10 [0,00; 2,01], 0,1326 0,09 [0,00; 1,98], 0,1274 -0,08 [-0,19; 0,04], 0,1793
GS110	393	0	204	0	-
GS110-C	72	0	32	0	-

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Hinsichtlich Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, häufige SUE) zeigt sich in Studie GS108-C ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,90], p=0,0421). Dieser Unterschied zeigt sich auch hinsichtlich Cholezystitis (PT).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Tabelle 4-60: Ergebnisse für häufige SUE aus Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
GS108	209	4 (1,9)	99	4 (4,0)	0,47 [0,12; 1,86], 0,2834 0,46 [0,11; 1,89], 0,2840 -0,02 [-0,06; 0,02], 0,3325
GS108-C	53	0	26	3 (11,5)	POR: 0,04 [0,00; 0,51], 0,0122 0,07 [0,00; 1,33], 0,0772 0,06 [0,00; 1,26], 0,0707 -0,12 [-0,24; 0,01], 0,0802
GS110	393	6 (1,5)	204	1 (0,5)	POR: 2,44 [0,51; 11,74], 0,2649 3,11 [0,38; 25,70], 0,2913 3,15 [0,38; 26,32], 0,2900 0,01 [-0,01; 0,03], 0,1886
GS110-C	72	1 (1,4)	32	0	POR: 4,24 [0,06; 296,20], 0,5050 1,36 [0,06; 32,42], 0,8508 1,36 [0,05; 34,38], 0,8506 0,01 [-0,04; 0,07], 0,6067
Zellulitis (PT)					
GS108	209	0	99	2 (2,0)	POR: 0,04 [0,00; 0,86], 0,0396 0,10 [0,00; 1,97], 0,1279 0,09 [0,00; 1,96], 0,1266 -0,02 [-0,05; 0,01], 0,2059
GS108-C	53	0	26	0	-
GS110	393	0	204	0	-
GS110-C	72	0	32	0	-
Pneumonie (PT)					
GS108	209	1 (0,5)	99	1 (1,0)	POR: 0,44 [0,02; 8,59], 0,5881 0,47 [0,03; 7,50], 0,5959 0,47 [0,03; 7,61], 0,5960 -0,01 [-0,03; 0,02], 0,6328
GS108-C	53	0	26	0	-

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS110	393	1 (0,3)	204	0	POR: 4,57 [0,07; 284,74], 0,4712 1,56 [0,06; 38,15], 0,7848 1,56 [0,06; 38,54], 0,7848 0,00 [-0,01; 0,01], 0,5831
GS110-C	72	0	32	0	-
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Hinsichtlich Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, häufige SUE) zeigt sich in Studie GS108-C ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,04 [0,00; 0,51], p=0,0122). Hinsichtlich Zellulitis (PT, häufige SUE) zeigt sich in Studie GS108 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,04 [0,00; 0,86], p=0,0396).

Untersuchungen (SOC)

Tabelle 4-61: Ergebnisse für häufige SUE aus Untersuchungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Untersuchungen (SOC)					
GS108	209	0	99	0	-
GS108-C	53	0	26	1 (3,8)	POR: 0,05 [0,00; 3,10], 0,1534 0,17 [0,01; 3,96], 0,2675 0,16 [0,01; 4,04], 0,2651 -0,04 [-0,13; 0,05], 0,4028
GS110	393	0	204	0	-
GS110-C	72	1 (1,4)	32	1 (3,1)	POR: 0,40 [0,02; 8,21], 0,5538 0,44 [0,03; 6,89], 0,5619 0,44 [0,03; 7,21], 0,5624 -0,02 [-0,08; 0,05], 0,6065
Alaninaminotransferase erhöht (PT)					
GS108	209	0	99	0	-
GS108-C	53	0	26	0	-

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS110	393	0	204	0	-
GS110-C	72	1 (1,4)	32	1 (3,1)	POR: 0,40 [0,02; 8,21], 0,5538 0,44 [0,03; 6,89], 0,5619 0,44 [0,03; 7,21], 0,5624 -0,02 [-0,08; 0,05], 0,6065
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Hinsichtlich Untersuchungen (SOC, häufige SUE) zeigt sich in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Auch in keinem PT unter dieser SOC besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)

Tabelle 4-62: Ergebnisse für häufige SUE aus Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)					
GS108	209	6 (2,9)	99	3 (3,0)	0,95 [0,24; 3,71], 0,9381 0,95 [0,23; 3,86], 0,9381 0,00 [-0,04; 0,04], 0,9387
GS108-C	53	0	26	1 (3,8)	POR: 0,05 [0,00; 3,10], 0,1534 0,17 [0,01; 3,96], 0,2675 0,16 [0,01; 4,04], 0,2651 -0,04 [-0,13; 0,05], 0,4028
GS110	393	2 (0,5)	204	3 (1,5)	POR: 0,31 [0,05; 2,01], 0,2218 0,35 [0,06; 2,05], 0,2429 0,34 [0,06; 2,07], 0,2429 -0,01 [-0,03; 0,01], 0,2938
GS110-C	72	0	32	0	-
Hepatozelluläres Karzinom (PT)					
GS108	209	2 (1,0)	99	3 (3,0)	POR: 0,27 [0,04; 1,81], 0,1794 0,32 [0,05; 1,86], 0,2026 0,31 [0,05; 1,88], 0,2026 -0,02 [-0,06; 0,02], 0,2623
GS108-C	53	0	26	0	-
GS110	393	1 (0,3)	204	2 (1,0)	POR: 0,23 [0,02; 2,56], 0,2345 0,26 [0,02; 2,85], 0,2696 0,26 [0,02; 2,86], 0,2694 -0,01 [-0,02; 0,01], 0,3234
GS110-C	72	0	32	0	-

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Hinsichtlich Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, häufige SUE) zeigt sich in keiner der Studien ein statistisch signifikanter

Unterschied zwischen den Behandlungen. Auch in keinem PT unter dieser SOC besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Häufige unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Tabelle 4-63: Ergebnisse für häufige UE Grad 3-4 aus Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
GS108	209	3 (1,4)	99	2 (2,0)	0,71 [0,12; 4,18], 0,7056 0,71 [0,12; 4,30], 0,7058 -0,01 [-0,04; 0,03], 0,7207
GS108-C	53	0	26	0	-
GS110	393	4 (1,0)	204	0	POR: 4,60 [0,58; 36,53], 0,1486 4,68 [0,25; 86,55], 0,2995 4,73 [0,25; 88,20], 0,2983 0,01 [0,00; 0,02], 0,1099
GS110-C	72	0	32	0	-
Pneumonie (PT)					
GS108	209	1 (0,5)	99	1 (1,0)	POR: 0,44 [0,02; 8,59], 0,5881 0,47 [0,03; 7,50], 0,5959 0,47 [0,03; 7,61], 0,5960 -0,01 [-0,03; 0,02], 0,6328
GS108-C	53	0	26	0	-
GS110	393	1 (0,3)	204	0	POR: 4,57 [0,07; 284,74], 0,4712 1,56 [0,06; 38,15], 0,7848 1,56 [0,06; 38,54], 0,7848 0,00 [-0,01; 0,01], 0,5831
GS110-C	72	0	32	0	-

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Hinsichtlich Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, häufige UE Grad 3-4) zeigt sich in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Auch in keinem PT unter dieser SOC besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Untersuchungen (SOC)

Tabelle 4-64: Ergebnisse für häufige UE Grad 3-4 aus Untersuchungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Untersuchungen (SOC)					
GS108	209	1 (0,5)	99	1 (1,0)	POR: 0,44 [0,02; 8,59], 0,5881 0,47 [0,03; 7,50], 0,5959 0,47 [0,03; 7,61], 0,5960 -0,01 [-0,03; 0,02], 0,6328
GS108-C	53	0	26	1 (3,8)	POR: 0,05 [0,00; 3,10], 0,1534 0,17 [0,01; 3,96], 0,2675 0,16 [0,01; 4,04], 0,2651 -0,04 [-0,13; 0,05], 0,4028
GS110	393	2 (0,5)	204	3 (1,5)	POR: 0,31 [0,05; 2,01], 0,2218 0,35 [0,06; 2,05], 0,2429 0,34 [0,06; 2,07], 0,2429 -0,01 [-0,03; 0,01], 0,2938
GS110-C	72	2 (2,8)	32	2 (6,2)	0,44 [0,07; 3,02], 0,4066 0,43 [0,06; 3,19], 0,4078 -0,03 [-0,13; 0,06], 0,4598
Alaninaminotransferase erhöht (PT)					
GS108	209	1 (0,5)	99	1 (1,0)	POR: 0,44 [0,02; 8,59], 0,5881 0,47 [0,03; 7,50], 0,5959 0,47 [0,03; 7,61], 0,5960 -0,01 [-0,03; 0,02], 0,6328
GS108-C	53	0	26	0	-
GS110	393	0	204	2 (1,0)	POR: 0,05 [0,00; 0,99], 0,0495 0,10 [0,01; 2,16], 0,1435 0,10 [0,00; 2,15], 0,1428 -0,01 [-0,03; 0,01], 0,2130
GS110-C	72	1 (1,4)	32	1 (3,1)	0,44 [0,03; 6,89], 0,5619 0,44 [0,03; 7,21], 0,5624 -0,02 [-0,08; 0,05], 0,6065
Aspartataminotransferase erhöht (PT)					
GS108	209	0	99	0	-
GS108-C	53	0	26	0	-

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS110	393	0	204	2 (1,0)	POR: 0,05 [0,00; 0,99], 0,0495 0,10 [0,01; 2,16], 0,1435 0,10 [0,00; 2,15], 0,1428 -0,01 [-0,03; 0,01], 0,2130
GS110-C	72	0	32	0	-
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Hinsichtlich Untersuchungen (SOC, häufige UE Grad 3-4) zeigt sich in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Es besteht in Studie GS110 hinsichtlich Alaninaminotransferase erhöht (PT, häufige UE Grad 3-4) (POR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,99], p=0,0495) sowie hinsichtlich Aspartataminotransferase erhöht (PT) (POR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,99], p=0,0495) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von TAF.

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)

Tabelle 4-65: Ergebnisse für häufige UE Grad 3-4 aus Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)					
GS108	209	2 (1,0)	99	2 (2,0)	POR: 0,44 [0,05; 3,60], 0,4422 0,47 [0,07; 3,31], 0,4515 0,47 [0,07; 3,38], 0,4519 -0,01 [-0,04; 0,02], 0,4972
GS108-C	53	0	26	0	-
GS110	393	2 (0,5)	204	2 (1,0)	POR: 0,49 [0,06; 3,91], 0,5034 0,52 [0,07; 3,66], 0,5104 0,52 [0,07; 3,69], 0,5106 0,00 [-0,02; 0,01], 0,5443
GS110-C	72	0	32	0	-

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Hepatozelluläres Karzinom (PT)					
GS108	209	0	99	2 (2,0)	POR: 0,04 [0,00; 0,86], 0,0396 0,10 [0,00; 1,97], 0,1279 0,09 [0,00; 1,96], 0,1266 -0,02 [-0,05; 0,01], 0,2059
GS108-C	53	0	26	0	-
GS110	393	1 (0,3)	204	1 (0,5)	POR: 0,49 [0,03; 9,20], 0,6366 0,52 [0,03; 8,26], 0,6423 0,52 [0,03; 8,32], 0,6423 0,00 [-0,01; 0,01], 0,6688
GS110-C	72	0	32	0	-

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Hinsichtlich Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, häufige UE Grad 3-4) zeigt sich in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Es besteht in Studie GS108 hinsichtlich Hepatozelluläres Karzinom (PT, häufige UE Grad 3-4) (POR [95%-KI]: 0,04 [0,00; 0,86], p=0,0396) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von TAF.

Häufige Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)

Tabelle 4-66: Ergebnisse für häufige Therapieabbrüche aufgrund von UE aus Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)					
GS108	209	3 (1,4)	99	1 (1,0)	POR: 1,39 [0,17; 11,47], 0,7585 1,42 [0,15; 13,49], 0,7596 1,43 [0,15; 13,90], 0,7594 0,00 [-0,02; 0,03], 0,7433
GS108-C	53	0	26	0	-
GS110	393	0	204	0	-
GS110-C	72	0	32	0	-
Hepatozelluläres Karzinom (PT)					
GS108	209	1 (0,5)	99	1 (1,0)	POR: 0,44 [0,02; 8,59], 0,5881 0,47 [0,03; 7,50], 0,5959 0,47 [0,03; 7,61], 0,5960 -0,01 [-0,03; 0,02], 0,6328
GS108-C	53	0	26	0	-
GS110	393	0	204	0	-
GS110-C	72	0	32	0	-

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Hinsichtlich Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, häufige Therapieabbrüche aufgrund von UE) zeigt sich in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Auch in keinem PT unter dieser SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Nierenerkrankungen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS108	209	10 (4,8)	99	7 (7,1)	0,68 [0,27; 1,73], 0,4134 0,66 [0,24; 1,79], 0,4148 -0,02 [-0,08; 0,04], 0,4414
GS108-C	53	3 (5,7)	26	3 (11,5)	0,49 [0,11; 2,27], 0,3616 0,46 [0,09; 2,46], 0,3635 -0,06 [-0,20; 0,08], 0,4027
GS110	393	17 (4,3)	204	6 (2,9)	1,47 [0,59; 3,67], 0,4087 1,49 [0,58; 3,84], 0,4073 0,01 [-0,02; 0,04], 0,3766
GS110-C	72	3 (4,2)	32	2 (6,2)	0,67 [0,12; 3,80], 0,6479 0,65 [0,10; 4,11], 0,6489 -0,02 [-0,12; 0,07], 0,6697
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 keiner der Studien hinsichtlich Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS108	209	0	99	0	-
GS108-C	53	0	26	1 (3,8)	POR: 0,05 [0,00; 3,10], 0,1534 0,17 [0,01; 3,96], 0,2675 0,16 [0,01; 4,04], 0,2651 -0,04 [-0,13; 0,05], 0,4028
GS110	393	0	204	0	-
GS110-C	72	0	32	0	-

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ration, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Lediglich in Studie GS108-C trat bei einem TAF-Patienten mindestens ein Ereignis der Art Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (POR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 3,10], p=0,1534).

Nierenfunktionsstörungen

Veränderung $eGFR_{CG}$

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Veränderung $eGFR_{CG}$ aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**Baseline**		**Veränderung**		**Behandlungseffekt**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**	**MD [95%-KI], p-Wert**
GS108					
TAF	209	104,5 (27,76)	191	-1,0 (13,78)	3,10 [0,08; 6,12], 0,0444
TDF	99	98,7 (24,23)	92	-4,1 (11,28)	
GS108-C					
TAF	53	114,3 (21,62)	51	-6,7 (11,93)	5,40 [-0,40; 11,20], 0,0682
TDF	26	105,3 (24,33)	24	-12,1 (11,98)	
GS110					
TAF	393	112,1 (28,47)	355	-0,6 (14,78)	4,30 [1,86; 6,74], 0,0006
TDF	204	112,1 (30,19)	180	-4,9 (12,99)	
GS110-C					
TAF	72	116,9 (25,53)	68	-7,3 (11,41)	7,10 [1,71; 12,49], 0,0098
TDF	32	121,7 (22,28)	30	-14,4 (13,01)	
KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Hinsichtlich Veränderung $eGFR_{CG}$ besteht sowohl in Studie GS108 (MD [95%-KI]: 3,10 [0,08; 6,12], p=0,0444) als auch in Studie GS110 (MD [95%-KI]: 4,30 [1,86; 6,74], p=0,0006) und auch in Studie GS110-C (MD [95%-KI]: 7,10 [1,71; 12,49], p=0,0098) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen jeweils zugunsten von TAF. Unter einer Behandlung mit TAF nahm die $eGFR_{CG}$ im Mittel deutlich weniger stark ab als unter einer Behandlung mit TDF.

Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
GS108					
TAF	209	99,9 (15,15)	191	-1,9 (8,83)	0,50 [-1,63; 2,63], 0,6457
TDF	99	97,0 (13,08)	92	-2,4 (8,44)	
GS108-C					
TAF	53	105,7 (11,99)	51	-5,2 (8,54)	2,30 [-1,49; 6,09], 0,2345
TDF	26	102,9 (13,20)	24	-7,5 (7,45)	
GS110					
TAF	393	108,2 (15,07)	355	-1,4 (8,05)	1,80 [0,29; 3,31], 0,0198
TDF	204	106,7 (16,08)	180	-3,2 (8,63)	
GS110-C					
TAF	72	113,6 (11,17)	68	-6,2 (7,12)	3,10 [-0,30; 6,50], 0,0739
TDF	32	114,4 (10,85)	30	-9,3 (8,24)	

KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Hinsichtlich Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ besteht in Studie GS110 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 1,80 [0,29; 3,31], p=0,0198). Für alle anderen Studien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, im Mittel nahm die $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ unter einer Behandlung mit TAF aber deutlich weniger stark ab als unter einer Behandlung mit TDF.

Strukturelle Nierenschädigung

Veränderung UPCR

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Veränderung UPCR aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**Baseline**		**Veränderung**		**Behandlungseffekt**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**	**MD [95%-KI], p-Wert**
GS108					
TAF	209	86,9 (242,21)	191	2,5 (86,53)	-169,10 [-507,23; 169,03], 0,3270
TDF	99	89,0 (132,28)	90	171,6 (1.635,56)	
GS108-C					
TAF	53	60,1 (54,39)	51	-9,7 (64,16)	-4,30 [-36,79; 28,19], 0,7954
TDF	26	68,8 (67,91)	24	-5,4 (68,26)	
GS110					
TAF	393	103,7 (506,57)	354	12,1 (127,98)	5,30 [-20,48; 31,08], 0,6870
TDF	204	82,0 (146,76)	179	6,8 (150,64)	
GS110-C					
TAF	72	52,3 (34,97)	68	-13 (33,89)	-11,60 [-36,25; 13,05], 0,3563
TDF	32	58,2 (42,54)	30	-1,4 (65,09)	

KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Hinsichtlich Veränderung UPCR besteht in keiner Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Veränderung UACR

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Veränderung UACR aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**Baseline**		**Veränderung**		**Behandlungseffekt**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**	**MD [95%-KI], p-Wert**
GS108					
TAF	209	21,0 (176,52)	191	1,8 (19,4)	-48,70 [-143,72; 46,32], 0,3151
TDF	99	13,3 (39,22)	90	50,5 (459,73)	
GS108-C					
TAF	53	13,4 (27,63)	51	-1,5 (16,34)	0,60 [-6,06; 7,26], 0,8598
TDF	26	14,1 (17,52)	24	-2,1 (12,3)	
GS110					
TAF	393	31,7 (384,86)	354	9,5 (75,28)	17,00 [1,81; 32,19], 0,0282
TDF	204	22,8 (98,51)	179	-7,5 (88,78)	
GS110-C					
TAF	72	8,4 (11,14)	68	1,2 (16,43)	2,90 [-3,30; 9,10], 0,3593
TDF	32	9,2 (15,77)	30	-1,7 (13,46)	

KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Hinsichtlich Veränderung UACR besteht in Studie GS110 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von TAF (MD [95%-KI]: 17,00 [1,81; 32,19], p=0,0282).

Veränderungen der Knochendichte/Frakturen

Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS108	209	3 (1,4)	99	3 (3,0)	0,47 [0,10; 2,31], 0,3547 0,47 [0,09; 2,35], 0,3552 -0,02 [-0,05; 0,02], 0,4035
GS108-C	53	0	26	0	-
GS110	393	3 (0,8)	204	2 (1,0)	POR: 0,77 [0,12; 4,92], 0,7827 0,78 [0,13; 4,62], 0,7831 0,78 [0,13; 4,69], 0,7831 0,00 [-0,02; 0,01], 0,7907
GS110-C	72	0	32	0	-
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

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

Osteoporose (PT)

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Osteoporose (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS108	209	4 (1,9)	99	2 (2,0)	0,95 [0,18; 5,09], 0,9497 0,95 [0,17; 5,26], 0,9497 0,00 [-0,03; 0,03], 0,9502
GS108-C	53	1 (1,9)	26	0	POR: 4,44 [0,07; 287,63], 0,4837 1,50 [0,06; 35,61], 0,8019 1,51 [0,06; 38,45], 0,8015 0,02 [-0,05; 0,09], 0,5817
GS110	393	1 (0,3)	204	2 (1,0)	POR: 0,23 [0,02; 2,56], 0,2345 0,26 [0,02; 2,85], 0,2696 0,26 [0,02; 2,86], 0,2694 -0,01 [-0,02; 0,01], 0,3234
GS110-C	72	0	32	0	-

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Hinsichtlich Osteoporose (PT) zeigt sich in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Osteopenie (PT)

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Osteopenie (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS108	209	3 (1,4)	99	1 (1,0)	POR: 1,39 [0,17; 11,47], 0,7585 1,42 [0,15; 13,49], 0,7596 1,43 [0,15; 13,90], 0,7594 0,00 [-0,02; 0,03], 0,7433
GS108-C	53	1 (1,9)	26	0	POR: 4,44 [0,07; 287,63], 0,4837 1,50 [0,06; 35,61], 0,8019 1,51 [0,06; 38,45], 0,8015 0,02 [-0,05; 0,09], 0,5817
GS110	393	1 (0,3)	204	2 (1,0)	POR: 0,23 [0,02; 2,56], 0,2345 0,26 [0,02; 2,85], 0,2696 0,26 [0,02; 2,86], 0,2694 -0,01 [-0,02; 0,01], 0,3234
GS110-C	72	0	32	3 (9,4)	POR: 0,04 [0,00; 0,43], 0,0087 0,06 [0,00; 1,21], 0,0673 0,06 [0,00; 1,16], 0,0625 -0,09 [-0,20; 0,01], 0,0852

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Hinsichtlich Osteopenie (PT) zeigt sich in Studie GS110-C ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,04 [0,00; 0,43], p=0,0087).

Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Hüft-DXA Analyse-Set, Observed-Auswertung, Woche 96)

Studie	**Baseline**		**Veränderung**		**Behandlungseffekt**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**	**MD [95%-KI], p-Wert**
GS108					
TAF	209	0,946 (0,1586)	184	-0,195 (2,3299)	2,99 [2,24; 3,74],<0,0001 SMD: 1,13 [0,85; 1,40]
TDF	99	0,934 (0,1530)	88	-3.181 (3.2103)	
GS108-C					
TAF	20	0,952 (0,1328)	20	-0,215 (3,9579)	1,19 [-1,58; 3,96], 0,3996
TDF	14	0,916 (0,1526)	13	-1,404 (3,9655)	
GS110					
TAF	383	0,949 (0,1444)	327	-0,298 (2,6829)	1,97 [1,43; 2,50],<0,0001 SMD: 0,70 [0,51; 0,89]
TDF	201	0,951 (0,1388)	175	-2,264 (3,0202)	
GS110-C					
TAF	39	0,933 (0,1171)	37	-0,575 (2,5076)	1,27 [-0,50; 3,03], 0,1607
TDF	17	0,914 (0,1510)	17	-1,840 (3,3072)	

KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Hinsichtlich Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF, sowohl in Studie GS108 (MD [95%-KI]: 2,99 [2,24; 3,74], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 1,13 [0,85; 1,40]) als auch in Studie GS110 (MD [95%-KI]: 1,97 [1,43; 2,50], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,70 [0,51; 0,89]). Anhand der jeweiligen SMD zeigt sich deutlich, dass die Unterschiede jeweils klinisch relevant sind. In den Studien GS108-C und GS110-C besteht zwar ein numerischer aber kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von TAF.

Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse-Set, Observed-Auswertung, Woche 96)

Studie	**Baseline**		**Veränderung**		**Behandlungseffekt**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**	**MD [95%-KI], p-Wert**
GS108					
TAF	209	1,043 (0,1897)	184	-1,017 (3,5672)	2,19 [1,22; 3,16],<0,0001 SMD: 0,59 [0,33; 0,85]
TDF	99	1,030 (0,1954)	88	-3,207 (3,9430)	
GS108-*C*					
TAF	20	1,016 (0,1678)	20	-0,109 (4,2445)	1,53 [-1,22; 4,27], 0,2759
TDF	14	0,975 (0,1359)	13	-1,635 (3,7139)	
GS110					
TAF	387	1,050 (0,1643)	331	-0,665 (3,8604)	1,74 [1,01; 2,47],<0,0001 SMD: 0,44 [0,26; 0,63]
TDF	201	1,045 (0,1603)	174	-2,403 (4,0577)	
GS110-*C*					
TAF	39	1,033 (0,1378)	37	0,242 (3,4157)	1,94 [-0,04; 3,92], 0,0545
TDF	17	1,039 (0,0956)	17	-1,700 (3,4605)	

KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Und auch hinsichtlich Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule zeigt sich sowohl in Studie GS108 (MD [95%-KI]: 2,19 [1,22; 3,16], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,59 [0,33; 0,85]) als auch in Studie GS110 (MD [95%-KI]: 1,74 [1,01; 2,47], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,44 [0,26; 0,63]) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF. . In den Studien GS108-C und GS110-C besteht zwar ein numerischer aber kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von TAF.

Lebererkrankungen

Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT)

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS108	209	2 (1,0)	99	0	POR: 4,39 [0,22; 85,70], 0,3296 2,38 [0,12; 49,13], 0,5743 2,40 [0,11; 50,41], 0,5736 0,01 [-0,01; 0,03], 0,3521
GS108-C	53	2 (3,8)	26	1 (3,8)	POR: 0,98 [0,09; 11,25], 0,9874 0,98 [0,09; 10,33], 0,9873 0,98 [0,08; 11,33], 0,9873 0,00 [-0,09; 0,09], 0,9874
GS110	393	0	204	4 (2,0)	POR: 0,05 [0,01; 0,42], 0,0054 0,06 [0,00; 1,07], 0,0554 0,06 [0,00; 1,06], 0,0545 -0,02 [-0,04; 0,00], 0,0591
GS110-C	72	0	32	1 (3,1)	POR: 0,04 [0,00; 2,71], 0,1336 0,15 [0,01; 3,60], 0,2426 0,14 [0,01; 3,65], 0,2407 -0,03 [-0,10; 0,04], 0,4049
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

In Studie GS110 besteht hinsichtlich Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,05 [0,01; 0,42], p=0,0054).

Therapieerfahrene Patienten

Mortalität

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS108	76	0	41	0	-
GS108-C	51	0	24	0	-
GS110	188	0	88	0	-
GS110-C	51	0	25	0	-
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

In keiner der Studien verstarb ein Patient.

Ergänzend: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Gesamtrate UE aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS108	76	59 (77,6)	41	33 (80,5)	0,96 [0,80; 1,17], 0,7138 0,84 [0,33; 2,16], 0,7193 -0,03 [-0,18; 0,12], 0,7149
GS108-C	51	43 (84,3)	24	21 (87,5)	0,96 [0,80; 1,17], 0,7050 0,77 [0,18; 3,20], 0,7165 -0,03 [-0,20; 0,13], 0,7063
GS110	188	149 (79,3)	88	70 (79,5)	1,00 [0,88; 1,13], 0,9556 0,98 [0,53; 1,84], 0,9557 0,00 [-0,11; 0,10], 0,9557
GS110-C	51	43 (84,3)	25	20 (80,0)	1,05 [0,84; 1,33], 0,6530 1,34 [0,39; 4,63], 0,6396 0,04 [-0,14; 0,23], 0,6492
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

In keiner der Studien zeigt sich hinsichtlich Gesamtrate UE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-81: Ergebnisse für SUE aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS108	76	5 (6,6)	41	6 (14,6)	0,45 [0,15; 1,38], 0,1634 0,41 [0,12; 1,44], 0,1644 -0,08 [-0,20; 0,04], 0,1945
GS108-C	51	4 (7,8)	24	1 (4,2)	1,88 [0,22; 15,95], 0,5618 1,96 [0,21; 18,52], 0,5580 0,04 [-0,07; 0,15], 0,5078
GS110	188	16 (8,5)	88	5 (5,7)	1,50 [0,57; 3,96], 0,4151 1,54 [0,55; 4,36], 0,4119 0,03 [-0,03; 0,09], 0,3765
GS110-C	51	2 (3,9)	25	2 (8,0)	0,49 [0,07; 3,28], 0,4622 0,47 [0,06; 3,54], 0,4634 -0,04 [-0,16; 0,08], 0,5015
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

In keiner der Studien zeigt sich hinsichtlich SUE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Tabelle 4-82: Ergebnisse für UE Grad 3-4 aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS108	76	6 (7,9)	41	3 (7,3)	1,08 [0,28; 4,09], 0,9110 1,09 [0,26; 4,59], 0,9109 0,01 [-0,09; 0,11], 0,9100
GS108-C	51	3 (5,9)	24	1 (4,2)	1,41 [0,15; 12,88], 0,7598 1,44 [0,14; 14,59], 0,7589 0,02 [-0,09; 0,12], 0,7435
GS110	188	18 (9,6)	88	4 (4,5)	2,11 [0,73; 6,04], 0,1657 2,22 [0,73; 6,78], 0,1599 0,05 [-0,01; 0,11], 0,1034
GS110-C	51	3 (5,9)	25	0	POR: 4,62 [0,40; 53,11], 0,2190 3,50 [0,19; 65,26], 0,4013 3,68 [0,18; 74,05], 0,3949 0,06 [-0,03; 0,14], 0,1809
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

In keiner der Studien zeigt sich hinsichtlich UE Grad 3-4 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS108	76	1 (1,3)	41	0	POR: 4,66 [0,08; 283,59], 0,4627 1,64 [0,07; 39,29], 0,7614 1,65 [0,07; 41,39], 0,7610 0,01 [-0,03; 0,06], 0,5669
GS108-C	51	0	24	0	-
GS110	188	5 (2,7)	88	0	POR: 4,44 [0,67; 29,50], 0,1233 5,18 [0,29; 92,65], 0,2637 5,31 [0,29; 97,01], 0,2604 0,03 [0,00; 0,06], 0,0679
GS110-C	51	0	25	0	-
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

In keiner der Studien zeigt sich hinsichtlich Therapieabbrüche aufgrund von UE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Häufige unerwünschte Ereignisse

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Tabelle 4-84: Ergebnisse für häufige UE aus Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
GS108	76	27 (35,5)	41	10 (24,4)	1,46 [0,78; 2,70], 0,2331 1,71 [0,73; 4,01], 0,2190 0,11 [-0,06; 0,28], 0,1988
GS108-C	51	19 (37,3)	24	10 (41,7)	0,89 [0,49; 1,62], 0,7112 0,83 [0,31; 2,24], 0,7145 -0,04 [-0,28; 0,19], 0,7160

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS110	188	64 (34,0)	88	34 (38,6)	0,88 [0,63; 1,23], 0,4522 0,82 [0,49; 1,39], 0,4576 -0,05 [-0,17; 0,08], 0,4613
GS110-C	51	12 (23,5)	25	8 (32,0)	0,74 [0,35; 1,57], 0,4253 0,65 [0,23; 1,89], 0,4323 -0,08 [-0,30; 0,13], 0,4437
Bauch aufgetrieben (PT)					
GS108	76	3 (3,9)	41	1 (2,4)	1,62 [0,17; 15,07], 0,6723 1,64 [0,17; 16,33], 0,6713 0,02 [-0,05; 0,08], 0,6461
GS108-C	51	2 (3,9)	24	2 (8,3)	0,47 [0,07; 3,14], 0,4366 0,45 [0,06; 3,40], 0,4380 -0,04 [-0,17; 0,08], 0,4811
GS110	188	4 (2,1)	88	3 (3,4)	0,62 [0,14; 2,73], 0,5311 0,62 [0,13; 2,81], 0,5317 -0,01 [-0,06; 0,03], 0,5606
GS110-C	51	0	25	1 (4,0)	POR: 0,05 [0,00; 3,10], 0,1532 0,17 [0,01; 3,95], 0,2673 0,16 [0,01; 4,04], 0,2648 -0,04 [-0,13; 0,05], 0,4016
Abdominalschmerz (PT)					
GS108	76	4 (5,3)	41	1 (2,4)	2,16 [0,25; 18,68], 0,4849 2,22 [0,24; 20,57], 0,4818 0,03 [-0,04; 0,10], 0,4219
GS108-C	51	0	24	0	-
GS110	188	6 (3,2)	88	1 (1,1)	2,81 [0,34; 22,98], 0,3356 2,87 [0,34; 24,19], 0,3328 0,02 [-0,01; 0,05], 0,2291
GS110-C	51	0	25	1 (4,0)	POR: 0,05 [0,00; 3,10], 0,1532 0,17 [0,01; 3,95], 0,2673 0,16 [0,01; 4,04], 0,2648 -0,04 [-0,13; 0,05], 0,4016
Schmerzen Oberbauch (PT)					
GS108	76	4 (5,3)	41	0	POR: 4,86 [0,61; 38,92], 0,1367 4,91 [0,27; 88,99], 0,2818 5,15 [0,27; 98,09], 0,2755 0,05 [-0,01; 0,11], 0,0952
GS108-C	51	5 (9,8)	24	2 (8,3)	1,18 [0,25; 5,63], 0,8389 1,20 [0,21; 6,66], 0,8383 0,01 [-0,12; 0,15], 0,8339

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS110	188	7 (3,7)	88	4 (4,5)	0,82 [0,25; 2,73], 0,7450 0,81 [0,23; 2,85], 0,7453 -0,01 [-0,06; 0,04], 0,7532
GS110-C	51	0	25	1 (4,0)	POR: 0,05 [0,00; 3,10], 0,1532 0,17 [0,01; 3,95], 0,2673 0,16 [0,01; 4,04], 0,2648 -0,04 [-0,13; 0,05], 0,4016
Chronische Gastritis (PT)					
GS108	76	0	41	0	-
GS108-C	51	0	24	2 (8,3)	POR: 0,04 [0,00; 0,84], 0,0379 0,10 [0,00; 1,93], 0,1259 0,09 [0,00; 1,89], 0,1205 -0,08 [-0,20; 0,04], 0,1755
GS110	188	4 (2,1)	88	0	POR: 4,41 [0,53; 36,55], 0,1689 4,24 [0,23; 77,86], 0,3309 4,32 [0,23; 81,07], 0,3283 0,02 [-0,01; 0,05], 0,1185
GS110-C	51	1 (2,0)	25	0	POR: 4,44 [0,07; 287,68], 0,4838 1,50 [0,06; 35,56], 0,8018 1,51 [0,06; 38,52], 0,8014 0,02 [-0,05; 0,09], 0,5813
Obstipation (PT)					
GS108	76	5 (6,6)	41	0	POR: 4,93 [0,76; 31,95], 0,0946 6,00 [0,34; 105,88], 0,2212 6,38 [0,34; 118,40], 0,2134 0,07 [0,00; 0,13], 0,0515
GS108-C	51	1 (2,0)	24	1 (4,2)	0,47 [0,03; 7,21], 0,5883 0,46 [0,03; 7,68], 0,5888 -0,02 [-0,11; 0,07], 0,6253
GS110	188	6 (3,2)	88	1 (1,1)	2,81 [0,34; 22,98], 0,3356 2,87 [0,34; 24,19], 0,3328 0,02 [-0,01; 0,05], 0,2291
GS110-C	51	0	25	1 (4,0)	POR: 0,05 [0,00; 3,10], 0,1532 0,17 [0,01; 3,95], 0,2673 0,16 [0,01; 4,04], 0,2648 -0,04 [-0,13; 0,05], 0,4016

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Diarrhoe (PT)					
GS108	76	3 (3,9)	41	1 (2,4)	1,62 [0,17; 15,07], 0,6723 1,64 [0,17; 16,33], 0,6713 0,02 [-0,05; 0,08], 0,6461
GS108-C	51	3 (5,9)	24	1 (4,2)	1,41 [0,15; 12,88], 0,7598 1,44 [0,14; 14,59], 0,7589 0,02 [-0,09; 0,12], 0,7435
GS110	188	12 (6,4)	88	10 (11,4)	0,56 [0,25; 1,25], 0,1577 0,53 [0,22; 1,28], 0,1599 -0,05 [-0,12; 0,03], 0,1928
GS110-C	51	3 (5,9)	25	2 (8,0)	0,74 [0,13; 4,12], 0,7267 0,72 [0,11; 4,60], 0,7274 -0,02 [-0,15; 0,10], 0,7387
Dyspepsie (PT)					
GS108	76	4 (5,3)	41	2 (4,9)	1,08 [0,21; 5,64], 0,9283 1,08 [0,19; 6,18], 0,9282 0,00 [-0,08; 0,09], 0,9274
GS108-C	51	0	24	0	-
GS110	188	7 (3,7)	88	3 (3,4)	1,09 [0,29; 4,12], 0,8965 1,10 [0,28; 4,34], 0,8964 0,00 [-0,04; 0,05], 0,8948
GS110-C	51	0	25	0	-
Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT)					
GS108	76	0	41	1 (2,4)	POR: 0,06 [0,00; 3,51], 0,1734 0,18 [0,01; 4,37], 0,2932 0,18 [0,01; 4,43], 0,2915 -0,02 [-0,08; 0,03], 0,4172
GS108-C	51	2 (3,9)	24	0	POR: 4,44 [0,22; 88,41], 0,3287 2,40 [0,12; 48,22], 0,5665 2,47 [0,11; 53,56], 0,5635 0,04 [-0,04; 0,12], 0,3364
GS110	188	9 (4,8)	88	5 (5,7)	0,84 [0,29; 2,44], 0,7522 0,83 [0,27; 2,57], 0,7526 -0,01 [-0,07; 0,05], 0,7592
GS110-C	51	0	25	0	-
Übelkeit (PT)					
GS108	76	6 (7,9)	41	2 (4,9)	1,62 [0,34; 7,66], 0,5439 1,67 [0,32; 8,68], 0,5411 0,03 [-0,06; 0,12], 0,5092

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS108-C	51	0	24	3 (12,5)	POR: 0,04 [0,00; 0,47], 0,0105 0,07 [0,00; 1,28], 0,0727 0,06 [0,00; 1,20], 0,0660 -0,12 [-0,26; 0,01], 0,0771
GS110	188	11 (5,9)	88	6 (6,8)	0,86 [0,33; 2,25], 0,7553 0,85 [0,30; 2,38], 0,7557 -0,01 [-0,07; 0,05], 0,7615
GS110-C	51	1 (2,0)	25	2 (8,0)	0,25 [0,02; 2,58], 0,2414 0,23 [0,02; 2,67], 0,2398 -0,06 [-0,17; 0,05], 0,2947
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Hinsichtlich Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, häufige UE) zeigt sich in keiner Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Hinsichtlich Chronische Gastritis (PT, häufige UE) besteht in Studie GS108-C ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,04 [0,00; 0,84], p=0,0379). Auch hinsichtlich Übelkeit (PT, häufige UE) besteht in Studie GS108-C ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,04 [0,00; 0,47], p=0,0105).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)

Tabelle 4-85: Ergebnisse für häufige UE aus Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
GS108	76	15 (19,7)	41	8 (19,5)	1,01 [0,47; 2,18], 0,9767 1,01 [0,39; 2,64], 0,9767 0,00 [-0,15; 0,15], 0,9767
GS108-C	51	5 (9,8)	24	6 (25,0)	0,39 [0,13; 1,16], 0,0903 0,33 [0,09; 1,20], 0,0926 -0,15 [-0,34; 0,04], 0,1199
GS110	188	29 (15,4)	88	13 (14,8)	1,04 [0,57; 1,91], 0,8883 1,05 [0,52; 2,14], 0,8881 0,01 [-0,08; 0,10], 0,8874

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS110-C	51	4 (7,8)	25	3 (12,0)	0,65 [0,16; 2,70], 0,5568 0,62 [0,13; 3,03], 0,5587 -0,04 [-0,19; 0,11], 0,5800
Brustkorbbeschwerden (PT)					
GS108	76	0	41	0	-
GS108-C	51	2 (3,9)	24	2 (8,3)	0,47 [0,07; 3,14], 0,4366 0,45 [0,06; 3,40], 0,4380 -0,04 [-0,17; 0,08], 0,4811
GS110	188	1 (0,5)	88	0	POR: 4,34 [0,06; 291,13], 0,4939 1,41 [0,06; 34,34], 0,8319 1,42 [0,06; 35,11], 0,8318 0,01 [-0,01; 0,03], 0,6027
GS110-C	51	1 (2,0)	25	0	POR: 4,44 [0,07; 287,68], 0,4838 1,50 [0,06; 35,56], 0,8018 1,51 [0,06; 38,52], 0,8014 0,02 [-0,05; 0,09], 0,5813
Ermüdung (PT)					
GS108	76	6 (7,9)	41	3 (7,3)	1,08 [0,28; 4,09], 0,9110 1,09 [0,26; 4,59], 0,9109 0,01 [-0,09; 0,11], 0,9100
GS108-C	51	1 (2,0)	24	1 (4,2)	0,47 [0,03; 7,21], 0,5883 0,46 [0,03; 7,68], 0,5888 -0,02 [-0,11; 0,07], 0,6253
GS110	188	8 (4,3)	88	3 (3,4)	1,25 [0,34; 4,59], 0,7387 1,26 [0,33; 4,87], 0,7382 0,01 [-0,04; 0,06], 0,7278
GS110-C	51	1 (2,0)	25	0	POR: 4,44 [0,07; 287,68], 0,4838 1,50 [0,06; 35,56], 0,8018 1,51 [0,06; 38,52], 0,8014 0,02 [-0,05; 0,09], 0,5813
Fieber (PT)					
GS108	76	6 (7,9)	41	1 (2,4)	3,24 [0,40; 25,98], 0,2690 3,43 [0,40; 29,50], 0,2619 0,05 [-0,02; 0,13], 0,1641
GS108-C	51	2 (3,9)	24	1 (4,2)	0,94 [0,09; 9,88], 0,9597 0,94 [0,08; 10,89], 0,9597 0,00 [-0,10; 0,09], 0,9601
GS110	188	8 (4,3)	88	5 (5,7)	0,75 [0,25; 2,22], 0,6026 0,74 [0,23; 2,32], 0,6034 -0,01 [-0,07; 0,04], 0,6196

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS110-C	51	0	25	1 (4,0)	POR: 0,05 [0,00; 3,10], 0,1532 0,17 [0,01; 3,95], 0,2673 0,16 [0,01; 4,04], 0,2648 -0,04 [-0,13; 0,05], 0,4016
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Hinsichtlich Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, häufige UE) zeigt sich in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Auch in keinem häufigen PT unter dieser SOC besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Tabelle 4-86: Ergebnisse für häufige UE aus Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
GS108	76	25 (32,9)	41	15 (36,6)	0,90 [0,54; 1,51], 0,6859 0,85 [0,38; 1,88], 0,6882 -0,04 [-0,22; 0,14], 0,6900
GS108-C	51	22 (43,1)	24	12 (50,0)	0,86 [0,52; 1,44], 0,5699 0,76 [0,29; 2,01], 0,5780 -0,07 [-0,31; 0,17], 0,5781
GS110	188	77 (41,0)	88	32 (36,4)	1,13 [0,81; 1,56], 0,4736 1,21 [0,72; 2,05], 0,4671 0,05 [-0,08; 0,17], 0,4629
GS110-C	51	26 (51,0)	25	12 (48,0)	1,06 [0,65; 1,73], 0,8091 1,13 [0,43; 2,94], 0,8072 0,03 [-0,21; 0,27], 0,8070
Grippe (PT)					
GS108	76	3 (3,9)	41	2 (4,9)	0,81 [0,14; 4,65], 0,8124 0,80 [0,13; 5,00], 0,8126 -0,01 [-0,09; 0,07], 0,8177
GS108-C	51	2 (3,9)	24	4 (16,7)	0,24 [0,05; 1,20], 0,0812 0,20 [0,03; 1,20], 0,0793

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
					-0,13 [-0,29; 0,03], 0,1146
GS110	188	5 (2,7)	88	5 (5,7)	0,47 [0,14; 1,58], 0,2202 0,45 [0,13; 1,61], 0,2211 -0,03 [-0,08; 0,02], 0,2687
GS110-C	51	2 (3,9)	25	2 (8,0)	0,49 [0,07; 3,28], 0,4622 0,47 [0,06; 3,54], 0,4634 -0,04 [-0,16; 0,08], 0,5015
Peritonsillarabszess (PT)					
GS108	76	0	41	0	-
GS108-C	51	0	24	0	-
GS110	188	0	88	0	-
GS110-C	51	0	25	2 (8,0)	POR: 0,05 [0,00; 0,89], 0,0420 0,10 [0,00; 2,01], 0,1325 0,09 [0,00; 1,98], 0,1271 -0,08 [-0,20; 0,04], 0,1779
Infektion der oberen Atemwege (PT)					
GS108	76	7 (9,2)	41	3 (7,3)	1,26 [0,34; 4,61], 0,7282 1,29 [0,31; 5,26], 0,7273 0,02 [-0,08; 0,12], 0,7183
GS108-C	51	10 (19,6)	24	3 (12,5)	1,57 [0,47; 5,18], 0,4605 1,71 [0,42; 6,88], 0,4518 0,07 [-0,10; 0,24], 0,4164
GS110	188	24 (12,8)	88	9 (10,2)	1,25 [0,61; 2,57], 0,5478 1,28 [0,57; 2,89], 0,5454 0,03 [-0,05; 0,10], 0,5302
GS110-C	51	8 (15,7)	25	6 (24,0)	0,65 [0,25; 1,68], 0,3773 0,59 [0,18; 1,93], 0,3828 -0,08 [-0,28; 0,11], 0,4031
Harnwegsinfektion (PT)					
GS108	76	0	41	3 (7,3)	POR: 0,05 [0,01; 0,60], 0,0174 0,08 [0,00; 1,47], 0,0888 0,07 [0,00; 1,43], 0,0842 -0,07 [-0,16; 0,01], 0,0934
GS108-C	51	0	24	0	-
GS110	188	2 (1,1)	88	3 (3,4)	0,31 [0,05; 1,83], 0,1975 0,30 [0,05; 1,86], 0,1975 -0,02 [-0,06; 0,02], 0,2582

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS110-C	51	4 (7,8)	25	2 (8,0)	0,98 [0,19; 5,00], 0,9810 0,98 [0,17; 5,74], 0,9810 0,00 [-0,13; 0,13], 0,9810
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Hinsichtlich Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, häufige UE) zeigt sich in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Hinsichtlich Peritonsillarabszess (PT, häufige UE) besteht in Studie GS110-C ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,89], p=0,0420). Ein weiterer statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF besteht in Studie GS108 hinsichtlich Harnwegsinfektion (PT, häufige UE) (POR [95%-KI]: 0,05 [0,01; 0,60], p=0,0174).

Untersuchungen (SOC)

Tabelle 4-87: Ergebnisse für häufige UE aus Untersuchungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Untersuchungen (SOC)					
GS108	76	9 (11,8)	41	2 (4,9)	2,43 [0,55; 10,71], 0,2416 2,62 [0,54; 12,75], 0,2329 0,07 [-0,03; 0,17], 0,1641
GS108-C	51	3 (5,9)	24	9 (37,5)	0,16 [0,05; 0,53], 0,0028 0,10 [0,02; 0,44], 0,0019 -0,32 [-0,52; -0,11], 0,0024
GS110	188	8 (4,3)	88	11 (12,5)	0,34 [0,14; 0,82], 0,0158 0,31 [0,12; 0,80], 0,0159 -0,08 [-0,16; -0,01], 0,0309
GS110-C	51	7 (13,7)	25	4 (16,0)	0,86 [0,28; 2,66], 0,7905 0,84 [0,22; 3,17], 0,7914 -0,02 [-0,19; 0,15], 0,7954
Parathormon im Blut erhöht (PT)					
GS108	76	0	41	0	-

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS108-C	51	0	24	2 (8,3)	POR: 0,04 [0,00; 0,84], 0,0379 0,10 [0,00; 1,93], 0,1259 0,09 [0,00; 1,89], 0,1205 -0,08 [-0,20; 0,04], 0,1755
GS110	188	0	88	1 (1,1)	POR: 0,04 [0,00; 2,91], 0,1438 0,16 [0,01; 3,82], 0,2553 0,15 [0,01; 3,84], 0,2546 -0,01 [-0,04; 0,02], 0,4218
GS110-C	51	2 (3,9)	25	1 (4,0)	0,98 [0,09; 10,30], 0,9868 0,98 [0,08; 11,35], 0,9868 0,00 [-0,09; 0,09], 0,9869
Thrombozytenzahl vermindert (PT)					
GS108	76	0	41	0	-
GS108-C	51	0	24	2 (8,3)	POR: 0,04 [0,00; 0,84], 0,0379 0,10 [0,00; 1,93], 0,1259 0,09 [0,00; 1,89], 0,1205 -0,08 [-0,20; 0,04], 0,1755
GS110	188	0	88	0	-
GS110-C	51	0	25	1 (4,0)	POR: 0,05 [0,00; 3,10], 0,1532 0,17 [0,01; 3,95], 0,2673 0,16 [0,01; 4,04], 0,2648 -0,04 [-0,13; 0,05], 0,4016
Gewicht erniedrigt (PT)					
GS108	76	0	41	1 (2,4)	POR: 0,06 [0,00; 3,51], 0,1734 0,18 [0,01; 4,37], 0,2932 0,18 [0,01; 4,43], 0,2915 -0,02 [-0,08; 0,03], 0,4172
GS108-C	51	1 (2,0)	24	3 (12,5)	0,16 [0,02; 1,43], 0,1005 0,14 [0,01; 1,42], 0,0967 -0,11 [-0,24; 0,03], 0,1335
GS110	188	0	88	0	-
GS110-C	51	2 (3,9)	25	1 (4,0)	0,98 [0,09; 10,30], 0,9868 0,98 [0,08; 11,35], 0,9868 0,00 [-0,09; 0,09], 0,9869

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Hinsichtlich Untersuchungen (SOC, häufige UE) zeigt sich in Studie GS108-C (RR: [95%-KI]: 0,16 [0,05; 0,53], p=0,0028) und in Studie GS110 (RR: [95%-KI]: 0,34 [0,14; 0,82], p=0,0158) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF. In Studie GS108-C besteht sowohl hinsichtlich Parathormon im Blut erhöht (PT, häufige UE) (POR: [95%-KI]: 0,04 [0,00; 0,84], p=0,0379) als auch hinsichtlich Thrombozytenzahl vermindert (PT, häufige UE) (POR: [95%-KI]: 0,04 [0,00; 0,84], p=0,0379) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von TAF.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)

Tabelle 4-88: Ergebnisse für häufige UE aus Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)					
GS108	76	3 (3,9)	41	6 (14,6)	0,27 [0,07; 1,02], 0,0540 0,24 [0,06; 1,02], 0,0524 -0,11 [-0,22; 0,01], 0,0727
GS108-C	51	8 (15,7)	24	3 (12,5)	1,25 [0,36; 4,31], 0,7186 1,30 [0,31; 5,42], 0,7165 0,03 [-0,13; 0,20], 0,7063
GS110	188	21 (11,2)	88	5 (5,7)	1,97 [0,77; 5,04], 0,1595 2,09 [0,76; 5,73], 0,1533 0,05 [-0,01; 0,12], 0,1036
GS110-C	51	6 (11,8)	25	2 (8,0)	1,47 [0,32; 6,77], 0,6206 1,53 [0,29; 8,21], 0,6174 0,04 [-0,10; 0,18], 0,5937
Hyperurikämie (PT)					
GS108	76	0	41	0	-
GS108-C	51	3 (5,9)	24	1 (4,2)	1,41 [0,15; 12,88], 0,7598 1,44 [0,14; 14,59], 0,7589 0,02 [-0,09; 0,12], 0,7435
GS110	188	0	88	1 (1,1)	POR: 0,04 [0,00; 2,91], 0,1438 0,16 [0,01; 3,82], 0,2553 0,15 [0,01; 3,84], 0,2546 -0,01 [-0,04; 0,02], 0,4218
GS110-C	51	2 (3,9)	25	1 (4,0)	0,98 [0,09; 10,30], 0,9868 0,98 [0,08; 11,35], 0,9868 0,00 [-0,09; 0,09], 0,9869

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Hinsichtlich Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, häufige UE) zeigt sich in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Auch hinsichtlich des häufigen PT unter dieser SOC bestehen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)

Tabelle 4-89: Ergebnisse für häufige UE aus Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)					
GS108	76	22 (28,9)	41	15 (36,6)	0,79 [0,46; 1,35], 0,3912 0,71 [0,32; 1,58], 0,3975 -0,08 [-0,26; 0,10], 0,4037
GS108-C	51	6 (11,8)	24	4 (16,7)	0,71 [0,22; 2,27], 0,5590 0,67 [0,17; 2,62], 0,5620 -0,05 [-0,22; 0,12], 0,5794
GS110	188	45 (23,9)	88	22 (25)	0,96 [0,62; 1,49], 0,8473 0,94 [0,52; 1,70], 0,8477 -0,01 [-0,12; 0,10], 0,8485
GS110-C	51	9 (17,6)	25	4 (16,0)	1,10 [0,38; 3,24], 0,8584 1,12 [0,31; 4,08], 0,8579 0,02 [-0,16; 0,19], 0,8559
Arthralgie (PT)					
GS108	76	9 (11,8)	41	5 (12,2)	0,97 [0,35; 2,71], 0,9552 0,97 [0,30; 3,10], 0,9552 0,00 [-0,13; 0,12], 0,9554
GS108-C	51	2 (3,9)	24	1 (4,2)	0,94 [0,09; 9,88], 0,9597 0,94 [0,08; 10,89], 0,9597 0,00 [-0,10; 0,09], 0,9601
GS110	188	10 (5,3)	88	8 (9,1)	0,59 [0,24; 1,43], 0,2403 0,56 [0,21; 1,48], 0,2422 -0,04 [-0,11; 0,03], 0,2776
GS110-C	51	1 (2,0)	25	1 (4,0)	0,49 [0,03; 7,52], 0,6088 0,48 [0,03; 8,01], 0,6092 -0,02 [-0,11; 0,07], 0,6410
Rückenschmerzen (PT)					
GS108	76	3 (3,9)	41	6 (14,6)	0,27 [0,07; 1,02], 0,0540 0,24 [0,06; 1,02], 0,0524 -0,11 [-0,22; 0,01], 0,0727

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS108-C	51	2 (3,9)	24	0	POR: 4,44 [0,22; 88,41], 0,3287 2,40 [0,12; 48,22], 0,5665 2,47 [0,11; 53,56], 0,5635 0,04 [-0,04; 0,12], 0,3364
GS110	188	11 (5,9)	88	4 (4,5)	1,29 [0,42; 3,93], 0,6575 1,31 [0,40; 4,22], 0,6565 0,01 [-0,04; 0,07], 0,6414
GS110-C	51	2 (3,9)	25	0	POR: 4,53 [0,23; 88,23], 0,3189 2,50 [0,12; 50,20], 0,5494 2,58 [0,12; 55,69], 0,5463 0,04 [-0,04; 0,12], 0,3277
Muskelschwäche (PT)					
GS108	76	0	41	3 (7,3)	POR: 0,05 [0,01; 0,60], 0,0174 0,08 [0,00; 1,47], 0,0888 0,07 [0,00; 1,43], 0,0842 -0,07 [-0,16; 0,01], 0,0934
GS108-C	51	2 (3,9)	24	1 (4,2)	0,94 [0,09; 9,88], 0,9597 0,94 [0,08; 10,89], 0,9597 0,00 [-0,10; 0,09], 0,9601
GS110	188	1 (0,5)	88	0	POR: 4,34 [0,06; 291,13], 0,4939 1,41 [0,06; 34,34], 0,8319 1,42 [0,06; 35,11], 0,8318 0,01 [-0,01; 0,03], 0,6027
GS110-C	51	0	25	0	-
Myalgie (PT)					
GS108	76	4 (5,3)	41	1 (2,4)	2,16 [0,25; 18,68], 0,4849 2,22 [0,24; 20,57], 0,4818 0,03 [-0,04; 0,10], 0,4219
GS108-C	51	1 (2,0)	24	0	POR: 4,35 [0,07; 290,68], 0,4927 1,44 [0,06; 34,16], 0,8206 1,46 [0,06; 37,04], 0,8202 0,02 [-0,05; 0,09], 0,5898
GS110	188	10 (5,3)	88	1 (1,1)	4,68 [0,61; 36,00], 0,1381 4,89 [0,62; 38,79], 0,1333 0,04 [0,00; 0,08], 0,0355
GS110-C	51	1 (2,0)	25	0	POR: 4,44 [0,07; 287,68], 0,4838 1,50 [0,06; 35,56], 0,8018 1,51 [0,06; 38,52], 0,8014 0,02 [-0,05; 0,09], 0,5813

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Schmerz in einer Extremität (PT)					
GS108	76	4 (5,3)	41	2 (4,9)	1,08 [0,21; 5,64], 0,9283 1,08 [0,19; 6,18], 0,9282 0,00 [-0,08; 0,09], 0,9274
GS108-C	51	1 (2,0)	24	1 (4,2)	0,47 [0,03; 7,21], 0,5883 0,46 [0,03; 7,68], 0,5888 -0,02 [-0,11; 0,07], 0,6253
GS110	188	7 (3,7)	88	2 (2,3)	1,64 [0,35; 7,73], 0,5327 1,66 [0,34; 8,17], 0,5313 0,01 [-0,03; 0,06], 0,4907
GS110-C	51	1 (2,0)	25	1 (4,0)	0,49 [0,03; 7,52], 0,6088 0,48 [0,03; 8,01], 0,6092 -0,02 [-0,11; 0,07], 0,6410
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Hinsichtlich Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, häufige UE) zeigt sich in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Hinsichtlich Muskelschwäche (PT, häufige UE) besteht in Studie GS108 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,05 [0,01; 0,60], p=0,0174).

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Tabelle 4-90: Ergebnisse für häufige UE aus Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
GS108	76	15 (19,7)	41	3 (7,3)	2,70 [0,83; 8,78], 0,0993 3,11 [0,85; 11,48], 0,0877 0,12 [0,00; 0,24], 0,0422
GS108-C	51	7 (13,7)	24	2 (8,3)	1,65 [0,37; 7,34], 0,5129 1,75 [0,34; 9,14], 0,5069 0,05 [-0,09; 0,20], 0,4674

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS110	188	24 (12,8)	88	19 (21,6)	0,59 [0,34; 1,02], 0,0593 0,53 [0,27; 1,03], 0,0622 -0,09 [-0,19; 0,01], 0,0785
GS110-C	51	5 (9,8)	25	2 (8,0)	1,23 [0,26; 5,88], 0,7994 1,25 [0,23; 6,94], 0,7987 0,02 [-0,12; 0,15], 0,7920
Schwindelgefühl (PT)					
GS108	76	1 (1,3)	41	2 (4,9)	0,27 [0,03; 2,89], 0,2786 0,26 [0,02; 2,96], 0,2775 -0,04 [-0,11; 0,04], 0,3236
GS108-C	51	3 (5,9)	24	0	POR: 4,53 [0,39; 53,02], 0,2284 3,37 [0,18; 62,68], 0,4161 3,54 [0,18; 71,22], 0,4097 0,06 [-0,03; 0,15], 0,1874
GS110	188	5 (2,7)	88	4 (4,5)	0,59 [0,16; 2,13], 0,4155 0,57 [0,15; 2,19], 0,4165 -0,02 [-0,07; 0,03], 0,4527
GS110-C	51	1 (2,0)	25	1 (4,0)	0,49 [0,03; 7,52], 0,6088 0,48 [0,03; 8,01], 0,6092 -0,02 [-0,11; 0,07], 0,6410
Kopfschmerz (PT)					
GS108	76	10 (13,2)	41	2 (4,9)	2,70 [0,62; 11,73], 0,1858 2,95 [0,62; 14,19], 0,1759 0,08 [-0,02; 0,18], 0,1068
GS108-C	51	2 (3,9)	24	1 (4,2)	0,94 [0,09; 9,88], 0,9597 0,94 [0,08; 10,89], 0,9597 0,00 [-0,10; 0,09], 0,9601
GS110	188	9 (4,8)	88	13 (14,8)	0,32 [0,14; 0,73], 0,0065 0,29 [0,12; 0,71], 0,0065 -0,10 [-0,18; -0,02], 0,0146
GS110-C	51	1 (2,0)	25	1 (4,0)	0,49 [0,03; 7,52], 0,6088 0,48 [0,03; 8,01], 0,6092 -0,02 [-0,11; 0,07], 0,6410

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Hinsichtlich Erkrankungen des Nervensystems (SOC, häufige UE) zeigt sich in keiner Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Hinsichtlich Kopfschmerz (PT, häufige UE) besteht in Studie GS110 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von TAF (RR [95%-KI]: 0,32 [0,14; 0,73], p=0,0065).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Tabelle 4-91: Ergebnisse für häufige UE aus Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Proteinurie (PT)[a]					
GS108	76	0	41	0	-
GS108-C	51	0	24	0	-
GS110	188	3 (1,6)	88	2 (2,3)	0,70 [0,12; 4,13], 0,6956 0,70 [0,11; 4,25], 0,6958 -0,01 [-0,04; 0,03], 0,7119
GS110-C	51	0	25	2 (8,0)	POR: 0,05 [0,00; 0,89], 0,0420 0,10 [0,00; 2,01], 0,1325 0,09 [0,00; 1,98], 0,1271 -0,08 [-0,20; 0,04], 0,1779

a: Die übergeordnete SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege wird im Rahmen der Analyse der Nierenerkrankungen ebenfalls betrachtet. Die Ergebnisse hierzu sind daher weiter unten in diesem Abschnitt aufgeführt.

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Hinsichtlich Proteinurie (PT, häufige UE) zeigt sich in Studie GS110-C ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,89], p=0,0420).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)

Tabelle 4-92: Ergebnisse für häufige UE aus Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					
GS108	76	11 (14,5)	41	5 (12,2)	1,19 [0,44; 3,18], 0,7336 1,22 [0,39; 3,78], 0,7325 0,02 [-0,10; 0,15], 0,7264
GS108-C	51	8 (15,7)	24	2 (8,3)	1,88 [0,43; 8,20], 0,3995 2,05 [0,40; 10,47], 0,3899 0,07 [-0,08; 0,22], 0,3333
GS110	188	30 (16,0)	88	14 (15,9)	1,00 [0,56; 1,79], 0,9918 1,00 [0,50; 2,00], 0,9918 0,00 [-0,09; 0,09], 0,9918
GS110-C	51	4 (7,8)	25	3 (12,0)	0,65 [0,16; 2,70], 0,5568 0,62 [0,13; 3,03], 0,5587 -0,04 [-0,19; 0,11], 0,5800
Husten (PT)					
GS108	76	7 (9,2)	41	4 (9,8)	0,94 [0,29; 3,04], 0,9231 0,94 [0,26; 3,42], 0,9232 -0,01 [-0,12; 0,11], 0,9237
GS108-C	51	6 (11,8)	24	0	POR: 4,84 [0,82; 28,60], 0,0818 6,25 [0,37; 106,61], 0,2054 7,00 [0,38; 129,54], 0,1912 0,12 [0,01; 0,22], 0,0286
GS110	188	17 (9,0)	88	11 (12,5)	0,72 [0,35; 1,48], 0,3747 0,70 [0,31; 1,56], 0,3772 -0,03 [-0,11; 0,05], 0,3990
GS110-C	51	2 (3,9)	25	3 (12,0)	0,33 [0,06; 1,83], 0,2036 0,30 [0,05; 1,92], 0,2034 -0,08 [-0,22; 0,06], 0,2515
Schmerzen im Oropharynx (PT)					
GS108	76	3 (3,9)	41	0	POR: 4,79 [0,44; 52,40], 0,1994 3,82 [0,20; 72,17], 0,3716 3,95 [0,20; 78,40], 0,3673 0,04 [-0,02; 0,10], 0,1741
GS108-C	51	3 (5,9)	24	1 (4,2)	1,41 [0,15; 12,88], 0,7598 1,44 [0,14; 14,59], 0,7589 0,02 [-0,09; 0,12], 0,7435

GS110	188	5 (2,7)	88	2 (2,3)	1,17 [0,23; 5,91], 0,8492 1,17 [0,22; 6,18], 0,8491 0,00 [-0,03; 0,04], 0,8447
GS110-C	51	2 (3,9)	25	0	POR: 4,53 [0,23; 88,23], 0,3189 2,50 [0,12; 50,20], 0,5494 2,58 [0,12; 55,69], 0,5463 0,04 [-0,04; 0,12], 0,3277
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Hinsichtlich Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, häufige UE) zeigt sich in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Auch in keinem häufigen PT unter dieser SOC besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)

Tabelle 4-93: Ergebnisse für häufige UE aus Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)					
GS108	76	9 (11,8)	41	2 (4,9)	2,43 [0,55; 10,71], 0,2416 2,62 [0,54; 12,75], 0,2329 0,07 [-0,03; 0,17], 0,1641
GS108-C	51	3 (5,9)	24	1 (4,2)	1,41 [0,15; 12,88], 0,7598 1,44 [0,14; 14,59], 0,7589 0,02 [-0,09; 0,12], 0,7435
GS110	188	20 (10,6)	88	8 (9,1)	1,17 [0,54; 2,55], 0,6928 1,19 [0,50; 2,82], 0,6918 0,02 [-0,06; 0,09], 0,6839
GS110-C	51	4 (7,8)	25	5 (20,0)	0,39 [0,12; 1,33], 0,1341 0,34 [0,08; 1,40], 0,1356 -0,12 [-0,29; 0,05], 0,1691
Ausschlag (PT)					
GS108	76	2 (2,6)	41	1 (2,4)	1,08 [0,10; 11,54], 0,9499 1,08 [0,10; 12,29], 0,9499 0,00 [-0,06; 0,06], 0,9493

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS108-C	51	1 (2,0)	24	0	POR: 4,35 [0,07; 290,68], 0,4927 1,44 [0,06; 34,16], 0,8206 1,46 [0,06; 37,04], 0,8202 0,02 [-0,05; 0,09], 0,5898
GS110	188	4 (2,1)	88	2 (2,3)	0,94 [0,17; 5,02], 0,9386 0,93 [0,17; 5,20], 0,9386 0,00 [-0,04; 0,04], 0,9393
GS110-C	51	2 (3,9)	25	2 (8,0)	0,49 [0,07; 3,28], 0,4622 0,47 [0,06; 3,54], 0,4634 -0,04 [-0,16; 0,08], 0,5015
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Hinsichtlich Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, häufige UE) zeigt sich in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Auch hinsichtlich des häufigen PT unter dieser SOC bestehen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede.

Gefäßerkrankungen (SOC)

Tabelle 4-94: Ergebnisse für häufige UE aus Gefäßerkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Gefäßerkrankungen (SOC)					
GS108	76	1 (1,3)	41	6 (14,6)	0,09 [0,01; 0,72], 0,0234 0,08 [0,01; 0,67], 0,0202 -0,13 [-0,24; -0,02], 0,0189
GS108-C	51	0	24	0	-
GS110	188	6 (3,2)	88	1 (1,1)	2,81 [0,34; 22,98], 0,3356 2,87 [0,34; 24,19], 0,3328 0,02 [-0,01; 0,05], 0,2291
GS110-C	51	2 (3,9)	25	1 (4,0)	0,98 [0,09; 10,30], 0,9868 0,98 [0,08; 11,35], 0,9868 0,00 [-0,09; 0,09], 0,9869

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Hypertonie (PT)					
GS108	76	0	41	5 (12,2)	POR: 0,05 [0,01; 0,34], 0,0019 0,05 [0,00; 0,88], 0,0403 0,04 [0,00; 0,81], 0,0353 -0,12 [-0,23; -0,02], 0,0210
GS108-C	51	0	24	0	-
GS110	188	4 (2,1)	88	1 (1,1)	1,87 [0,21; 16,51], 0,5722 1,89 [0,21; 17,17], 0,5713 0,01 [-0,02; 0,04], 0,5209
GS110-C	51	2 (3,9)	25	1 (4,0)	0,98 [0,09; 10,30], 0,9868 0,98 [0,08; 11,35], 0,9868 0,00 [-0,09; 0,09], 0,9869
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Hinsichtlich Gefäßerkrankungen (SOC, häufige UE) zeigt sich in Studie GS108 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (RR [95%-KI]: 0,09 [0,01; 0,72], p=0,0234). Auch hinsichtlich Hypertonie (PT, häufige UE) besteht in Studie GS108 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,05 [0,01; 0,34], p=0,0019).

Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Tabelle 4-95: Ergebnisse für häufige SUE aus Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)					
GS108	76	2 (2,6)	41	2 (4,9)	0,54 [0,08; 3,69], 0,5293 0,53 [0,07; 3,89], 0,5298 -0,02 [-0,10; 0,05], 0,5578
GS108-C	51	0	24	0	-
GS110	188	0	88	0	-

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
GS110-C	51	0	25	0	-
Harnstein (PT)					
GS108	76	0	41	2 (4,9)	POR: 0,06 [0,00; 1,04], 0,0531 0,11 [0,01; 2,22], 0,1495 0,10 [0,00; 2,20], 0,1460 -0,05 [-0,12; 0,02], 0,1950
GS108-C	51	0	24	0	-
GS110	188	0	88	0	-
GS110-C	51	0	25	0	-
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Hinsichtlich Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, häufige SUE) zeigt sich in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Auch hinsichtlich der häufigen PT unter dieser SOC zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Häufige unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Untersuchungen (SOC)

Tabelle 4-96: Ergebnisse für häufige UE Grad 3-4 aus Untersuchungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Untersuchungen (SOC)					
GS108	76	3 (3,9)	41	0	POR: 4,79 [0,44; 52,40], 0,1994 3,82 [0,20; 72,17], 0,3716 3,95 [0,20; 78,40], 0,3673 0,04 [-0,02; 0,10], 0,1741
GS108-C	51	0	24	0	-

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS110	188	2 (1,1)	88	1 (1,1)	0,94 [0,09; 10,19], 0,9568 0,94 [0,08; 10,46], 0,9568 0,00 [-0,03; 0,03], 0,9573
GS110-C	51	1 (2,0)	25	0	POR: 4,44 [0,07; 287,68], 0,4838 1,50 [0,06; 35,56], 0,8018 1,51 [0,06; 38,52], 0,8014 0,02 [-0,05; 0,09], 0,5813
Alaninaminotransferase erhöht (PT)					
GS108	76	2 (2,6)	41	0	POR: 4,72 [0,26; 87,38], 0,2968 2,73 [0,13; 55,50], 0,5140 2,79 [0,13; 59,40], 0,5118 0,03 [-0,03; 0,08], 0,3157
GS108-C	51	0	24	0	-
GS110	188	1 (0,5)	88	0	POR: 4,34 [0,06; 291,13], 0,4939 1,41 [0,06; 34,34], 0,8319 1,42 [0,06; 35,11], 0,8318 0,01 [-0,01; 0,03], 0,6027
GS110-C	51	0	25	0	-

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Hinsichtlich Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, häufige UE Grad 3-4) zeigt sich in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Auch hinsichtlich der häufigen PT unter dieser SOC zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Häufige Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Tabelle 4-97: Ergebnisse für häufige Therapieabbrüche aufgrund von UE aus Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
GS108	76	0	41	0	-
GS108-C	51	0	24	0	-
GS110	188	2 (1,1)	88	0	POR: 4,36 [0,22; 85,86], 0,3324 2,35 [0,11; 48,53], 0,5791 2,37 [0,11; 49,94], 0,5784 0,01 [-0,01; 0,03], 0,3542
GS110-C	51	0	25	0	-
Übelkeit (PT)					
GS108	76	0	41	0	-
GS108-C	51	0	24	0	-
GS110	188	2 (1,1)	88	0	POR: 4,36 [0,22; 85,86], 0,3324 2,35 [0,11; 48,53], 0,5791 2,37 [0,11; 49,94], 0,5784 0,01 [-0,01; 0,03], 0,3542
GS110-C	51	0	25	0	-

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Hinsichtlich Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, häufige Therapieabbrüche aufgrund von UE) zeigt sich in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Auch hinsichtlich der häufigen PT unter dieser SOC zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Nierenerkrankungen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS108	76	8 (10,5)	41	5 (12,2)	0,86 [0,30; 2,47], 0,7837 0,85 [0,26; 2,78], 0,7842 -0,02 [-0,14; 0,10], 0,7880
GS108-C	51	4 (7,8)	24	3 (12,5)	0,63 [0,15; 2,59], 0,5189 0,60 [0,12; 2,90], 0,5213 -0,05 [-0,20; 0,10], 0,5469
GS110	188	13 (6,9)	88	4 (4,5)	1,52 [0,51; 4,53], 0,4513 1,56 [0,49; 4,93], 0,4487 0,02 [-0,03; 0,08], 0,4123
GS110-C	51	3 (5,9)	25	2 (8,0)	0,74 [0,13; 4,12], 0,7267 0,72 [0,11; 4,60], 0,7274 -0,02 [-0,15; 0,10], 0,7387
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 keiner Studie hinsichtlich Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS108	76	1 (1,3)	41	1 (2,4)	0,54 [0,03; 8,40], 0,6595 0,53 [0,03; 8,76], 0,6597 -0,01 [-0,06; 0,04], 0,6819
GS108-C	51	0	24	0	-
GS110	188	0	88	0	-
GS110-C	51	0	25	0	-
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

In Studie GS108 besteht hinsichtlich Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. In den Studien GS108-C, GS110 und GS110-C trat kein Ereignis dieser Art auf.

Nierenfunktionsstörungen

Veränderung $eGFR_{CG}$

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Veränderung $eGFR_{CG}$ aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**Baseline**		**Veränderung**		**Behandlungseffekt**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**	**MD [95%-KI], p-Wert**
GS108					
TAF	76	105,1 (28,19)	71	0,1 (12,00)	4,20 [-1,19; 9,59], 0,1270
TDF	41	104,3 (24,06)	38	-4,1 (14,52)	
GS108-C					
TAF	51	113,2 (25,14)	49	-6,3 (12,68)	4,80 [-1,86; 11,46], 0,1580
TDF	24	106,2 (21,38)	23	-11,1 (13,80)	
GS110					
TAF	188	117,1 (26,03)	173	-1,0 (12,31)	5,50 [2,07; 8,93], 0,0016
TDF	88	113,6 (27,36)	80	-6,5 (13,20)	

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
GS110-C					
TAF	51	116,2 (26,48)	51	-2,5 (14,63)	3,60 [-2,20; 9,40], 0,2235
TDF	25	115,4 (24,63)	24	-6,1 (10,45)	
KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Hinsichtlich Veränderung $eGFR_{CG}$ besteht in Studie GS110 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 5,50 [2,07; 8,93], p=0,0016). In den Studien GS108, GS108-C und GS110-C zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, die mittlere Abnahme der $eGFR_{CG}$ war aber in allen Studien unter Behandlung mit TAF deutlich weniger stark als unter einer Behandlung mit TDF.

Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
GS108					
TAF	76	100,3 (14,62)	71	-1,8 (6,20)	-0,30 [-3,78; 3,18], 0,8657
TDF	41	97,0 (14,20)	38	-1,5 (9,95)	
GS108-C					
TAF	51	108,0 (9,00)	49	-5,9 (9,50)	1,30 [-2,75; 5,35], 0,5295
TDF	24	100,3 (14,15)	23	-7,2 (7,48)	
GS110					
TAF	188	107,2 (13,50)	173	-1,4 (7,82)	2,20 [0,05; 4,35], 0,0452
TDF	88	106,3 (12,83)	80	-3,6 (8,26)	
GS110-C					
TAF	51	107,7 (13,38)	51	-2,5 (7,73)	1,30 [-2,26; 4,86], 0,4747
TDF	25	107,7 (12,25)	24	-3,8 (7,16)	
KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Hinsichtlich Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ besteht in Studie GS110 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 2,20 [0,05; 4,35], p=0,0452). Für alle anderen Studien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungen, im Mittel nahm die $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ unter einer Behandlung mit TAF aber deutlich weniger stark ab als unter einer Behandlung mit TDF.

Strukturelle Nierenschädigung

Veränderung UPCR

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Veränderung UPCR aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**Baseline**		**Veränderung**		**Behandlungseffekt**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**	**MD [95%-KI], p-Wert**
GS108					
TAF	76	102,3 (250,64)	71	-5,2 (369,13)	-10,20 [-98,69; 78,29], 0,8213
TDF	41	71,6 (52,66)	38	5,0 (67,38)	
GS108-C					
TAF	51	75,6 (56,05)	49	-4,6 (80,45)	10,10 [-30,10; 50,30], 0,6224
TDF	24	64,8 (77,12)	23	-14,7 (81,48)	
GS110					
TAF	188	75,8 (112,79)	173	7,0 (176,25)	14,50 [-27,34; 56,34], 0,4970
TDF	88	77,8 (133,71)	80	-7,5 (148,63)	
GS110-C					
TAF	51	49,5 (30,77)	51	-6,8 (37,92)	-7,00 [-27,87; 13,87], 0,5110
TDF	25	52,4 (44,68)	24	0,2 (45,23)	

KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Hinsichtlich Veränderung UPCR besteht in keiner Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Veränderung UACR

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Veränderung UACR aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**Baseline**		**Veränderung**		**Behandlungseffekt**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**	**MD [95%-KI], p-Wert**
GS108					
TAF	76	18,5 (61,81)	71	-2,7 (72,13)	-12,00 [-32,66; 8,66], 0,2549
TDF	41	11,1 (17,33)	38	9,3 (37,90)	
GS108-C					
TAF	51	14,5 (22,77)	49	2,4 (28,31)	10,00 [-7,05; 27,05], 0,2504
TDF	24	18,8 (39,20)	23	-7,6 (36,94)	
GS110					
TAF	188	12,5 (33,21)	173	1,5 (48,04)	8,40 [-9,41; 26,21], 0,3554
TDF	88	18,5 (73,06)	80	-6,9 (74,44)	
GS110-C					
TAF	51	9,9 (10,05)	51	-0,6 (9,4)	-1,30 [-6,22; 3,62], 0,6048
TDF	25	8,9 (17,66)	24	0,7 (10,48)	
KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Auch hinsichtlich Veränderung UACR besteht in keiner Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Veränderungen der Knochendichte/Frakturen

Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS108	76	2 (2,6)	41	1 (2,4)	1,08 [0,10; 11,54], 0,9499 1,08 [0,10; 12,29], 0,9499 0,00 [-0,06; 0,06], 0,9493
GS108-C	51	1 (2,0)	24	1 (4,2)	0,47 [0,03; 7,21], 0,5883 0,46 [0,03; 7,68], 0,5888 -0,02 [-0,11; 0,07], 0,6253
GS110	188	1 (0,5)	88	1 (1,1)	0,47 [0,03; 7,40], 0,5899 0,47 [0,03; 7,53], 0,5900 -0,01 [-0,03; 0,02], 0,6282
GS110-C	51	1 (2,0)	25	0	POR: 4,44 [0,07; 287,68], 0,4838 1,50 [0,06; 35,56], 0,8018 1,51 [0,06; 38,52], 0,8014 0,02 [-0,05; 0,09], 0,5813
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

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

Osteoporose (PT)

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Osteoporose (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS108	76	2 (2,6)	41	0	POR: 4,72 [0,26; 87,38], 0,2968 2,73 [0,13; 55,50], 0,5140 2,79 [0,13; 59,40], 0,5118 0,03 [-0,03; 0,08], 0,3157
GS108-C	51	0	24	0	-
GS110	188	1 (0,5)	88	2 (2,3)	POR: 0,20 [0,02; 2,28], 0,1945 0,23 [0,02; 2,55], 0,2331 0,23 [0,02; 2,57], 0,2327 -0,02 [-0,05; 0,02], 0,2986
GS110-C	51	0	25	0	-
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

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

Osteopenie (PT)

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Osteopenie (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS108	76	2 (2,6)	41	2 (4,9)	0,54 [0,08; 3,69], 0,5293 0,53 [0,07; 3,89], 0,5298 -0,02 [-0,10; 0,05], 0,5578
GS108-C	51	0	24	0	-
GS110	188	2 (1,1)	88	2 (2,3)	0,47 [0,07; 3,27], 0,4440 0,46 [0,06; 3,34], 0,4443 -0,01 [-0,05; 0,02], 0,4912
GS110-C	51	0	25	1 (4,0)	POR: 0,05 [0,00; 3,10], 0,1532 0,17 [0,01; 3,95], 0,2673 0,16 [0,01; 4,04], 0,2648 -0,04 [-0,13; 0,05], 0,4016
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

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

Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Hüft-DXA Analyse-Set, Observed-Auswertung, Woche 96)

Studie	**Baseline**		**Veränderung**		**Behandlungseffekt**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**	**MD [95%-KI], p-Wert**
GS108					
TAF	74	0,971 (0,1456)	65	-0,642 (2,6147)	1,70 [0,75; 2,65], 0,0005 SMD: 0,69 [0,25; 1,12]
TDF	41	0,947 (0,1198)	32	-2,339 (2,0426)	
GS108-C					
TAF	20	0,972 (0,1153)	19	-0.869 (2,3297)	-0,24 [-2,05; 1,57], 0,7965
TDF	8	0,944 (0,1168)	7	-0.631 (1,9905)	
GS110					
TAF	185	0,974 (0,1446)	164	-0,400 (2,5124)	1,98 [1,24; 2,72],<0,0001 SMD: 0,76 [0,48; 1,04]
TDF	85	0,980 (0,1424)	74	-2,376 (2,7779)	
GS110-C					
TAF	14	0,979 (0,1208)	14	-0,011 (2,4823)	2,31 [0,01; 4,61], 0,0488 SMD: 0,72 [-0,05; 1,49]
TDF	15	0,962 (0,1599)	14	-2,324 (3,6248)	

KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Hinsichtlich Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte zeigt sich sowohl in Studie GS108 (MD [95%-KI]: 1,70 [0,75; 2,65], p=0,0005; SMD [95%-KI]: 0,69 [0,25; 1,12]) als auch in Studie GS110 (MD [95%-KI]: 1,98 [1,24; 2,72], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,76 [0,48; 1,04]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF. Anhand der jeweiligen SMD zeigt sich deutlich, dass die Unterschiede jeweils klinisch relevant sind. Auch in Studie GS110-C besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 2,31 [0,01; 4,61], p=0,0488; SMD [95%-KI]: 0,72 [-0,05; 1,49]), welcher jedoch nicht klinisch relevant ist. In Studie GS108-C zeigt sich keine statistische Signifikanz.

Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse-Set, Observed-Auswertung, Woche 96)

Studie	**Baseline**		**Veränderung**		**Behandlungseffekt**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**	**MD [95%-KI], p-Wert**
GS108					
TAF	75	1,070 (0,1898)	67	-0,432 (3,0559)	2,24 [0,79; 3,69], 0,0025 SMD: 0,68 [0,25; 1,12]
TDF	41	1,041 (0,1548)	32	-2,669 (3,6093)	
GS108-C					
TAF	20	1,064 (0,1335)	19	1,404 (3,2806)	2,92 [0,62; 5,23], 0,0130 SMD: 0,92 [0,05; 1,78]
TDF	8	1,022 (0,1239)	8	-1,517 (2,5572)	
GS110					
TAF	185	1,078 (0,1595)	164	-0,739 (3,4306)	1,46 [0,51; 2,42], 0,0027 SMD: 0,42 [0,15; 0,69]
TDF	85	1,098 (0,1661)	77	-2,200 (3,5713)	
GS110-C					
TAF	15	1,063 (0,1180)	15	-0,622 (1,8884)	0,70 [-0,61; 2,01], 0,2980
TDF	15	1,026 (0,1330)	14	-1,318 (1,7127)	

KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Auch hinsichtlich Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule zeigt sich sowohl in Studie GS108 (MD [95%-KI]: 2,24 [0,79; 3,69], p=0,0025; SMD [95%-KI]: 0,68 [0,25; 1,12]) als auch in Studie GS110 (MD [95%-KI]: 1,46 [0,51; 2,42], p=0,0027; SMD [95%-KI]: 0,42 [0,15; 0,69]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF. In Studie GS108-C zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 2,92 [0,62; 5,23], p=0,0130; SMD [95%-KI]: 0,92 [0,05; 1,78]). Da die Untergrenze des 95%-KI der SMD jedoch nur bei Studie GS108 >0,20 ist, ist der Unterschied lediglich für diese Studie auch klinisch relevant. In Studie GS110-C zeigt sich keine statistische Signifikanz.

Lebererkrankungen

Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT)

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
GS108	76	0	41	1 (2,4)	POR: 0,06 [0,00; 3,51], 0,1734 0,18 [0,01; 4,37], 0,2932 0,18 [0,01; 4,43], 0,2915 -0,02 [-0,08; 0,03], 0,4172
GS108-C	51	0	24	0	-
GS110	188	0	88	0	-
GS110-C	51	1 (2,0)	25	0	POR: 4,44 [0,07; 287,68], 0,4838 1,50 [0,06; 35,56], 0,8018 1,51 [0,06; 38,52], 0,8014 0,02 [-0,05; 0,09], 0,5813
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Es besteht in keiner der Studien hinsichtlich Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT) 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.

Alle vier Studien zeigen hohe klinische Homogenität untereinander (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Sowohl hinsichtlich der Studien- bzw. Zielpopulationen (Baseline-Demografie und Krankheitscharakteristika) als auch hinsichtlich des Studiendesigns (Studiendauer, Endpunktoperationalisierungen, etc.) sind sich diese Studien sehr ähnlich. Potentielle klinische Heterogenität zwischen den Studien besteht hinsichtlich des HBeAg-Status und dadurch, dass in die Studien GS108-C und GS110-C ausschließlich chinesische Patienten eingeschlossen wurden. Um diesen Aspekten Rechnung zu tragen, wird eine Meta-

Analyse aller Studien zum Datenschnitt an Woche 96, basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten (REM), durchgeführt.

Im Falle statistischer Heterogenität in den Meta-Analysen, wird der Gesamtschätzer für die Gesamtpopulation zur Zusatznutzenableitung nicht herangezogen. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen basierend auf allen vier Studien durchgeführt. Grundsätzlich gilt bei statistisch signifikanter Heterogenität, dass im Falle gleichgerichteter Effekte und statistisch signifikanter Ergebnisse in mindestens zwei der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien der Gesamtschätzer für die Nutzenbewertung herangezogen wird, wenn die Studien ein Gesamtgewicht von mindestens 80% am Gesamtschätzer hatten.

Therapienaive Patienten

Mortalität

In keiner der Studien verstarb ein Patient.

Ergänzend: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

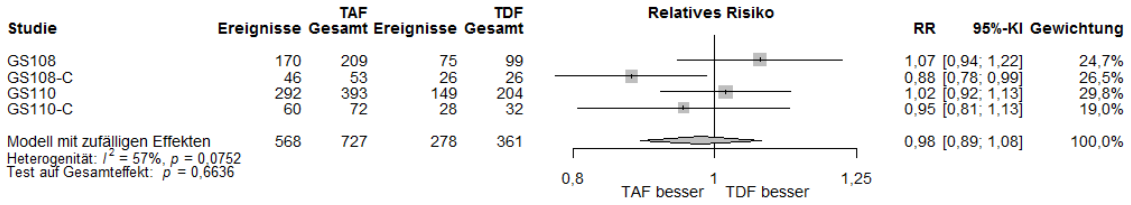


Abbildung 52: Meta-Analyse zu Gesamtrate UE aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

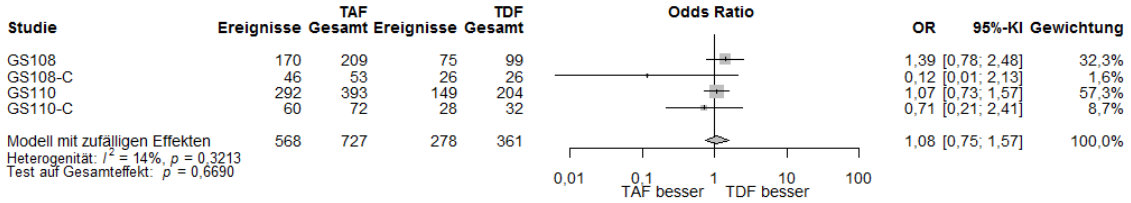


Abbildung 53: Meta-Analyse zu Gesamtrate UE aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Gesamtrate UE** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,0752, I^2=57%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,98 [0,89; 1,08], p=0,6636). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

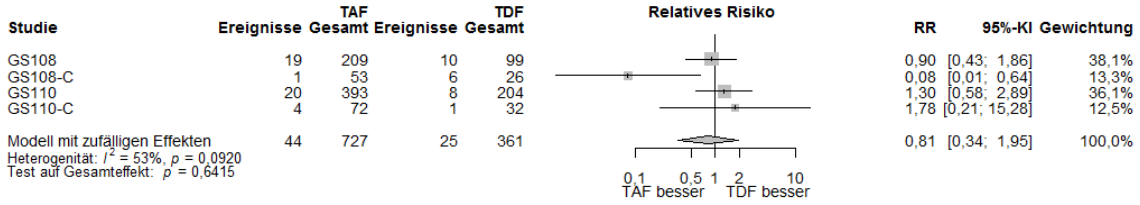


Abbildung 54: Meta-Analyse zu SUE aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

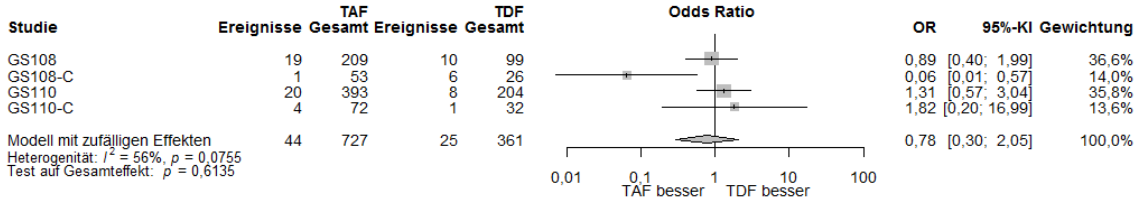


Abbildung 55: Meta-Analyse zu SUE aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **SUE** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,0920, I^2=53%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,81 [0,34; 1,95], p=0,6415). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

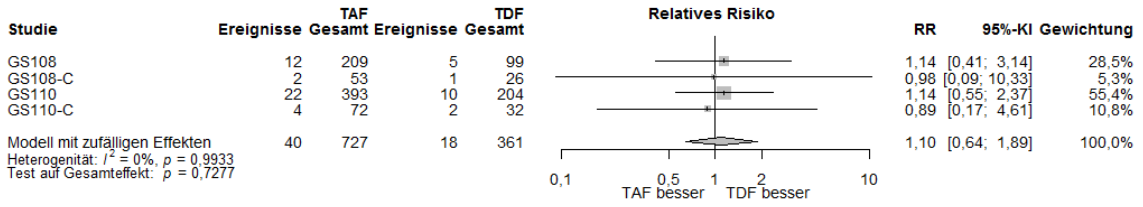


Abbildung 56: Meta-Analyse zu UE Grad 3-4 aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

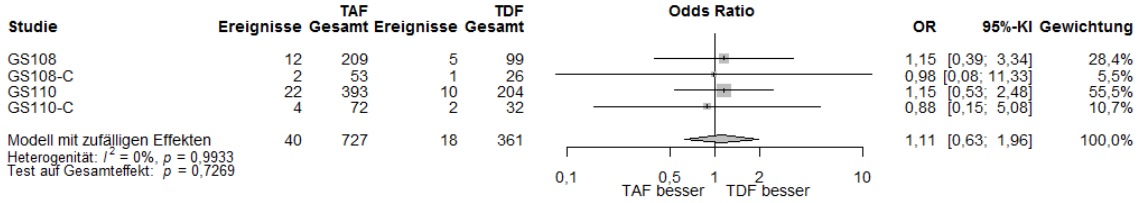


Abbildung 57: Meta-Analyse zu UE Grad 3-4 aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **UE Grad 3-4** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,7277, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,10 [0,64; 1,89], p=0,7277). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

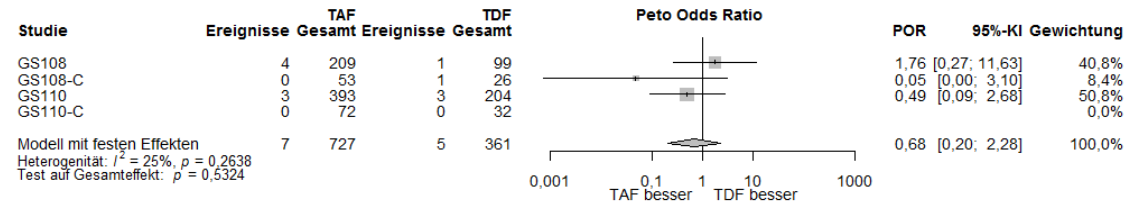


Abbildung 58: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

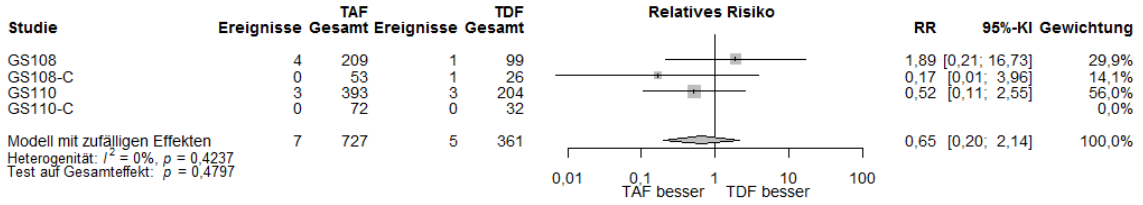


Abbildung 59: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

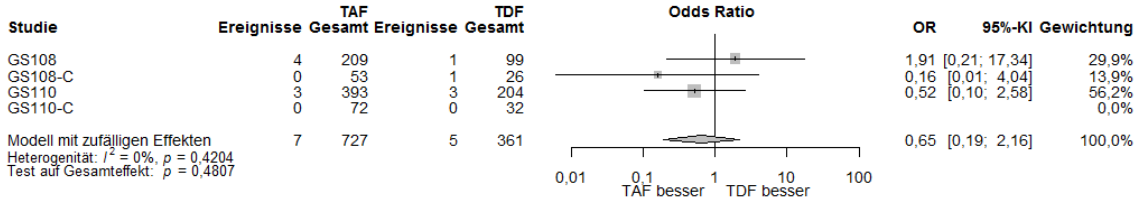


Abbildung 60: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Therapieabbrüche aufgrund von UE** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,2638, I^2=25%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,68 [0,20; 2,28], p=0,5324). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Häufige unerwünschte Ereignisse

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

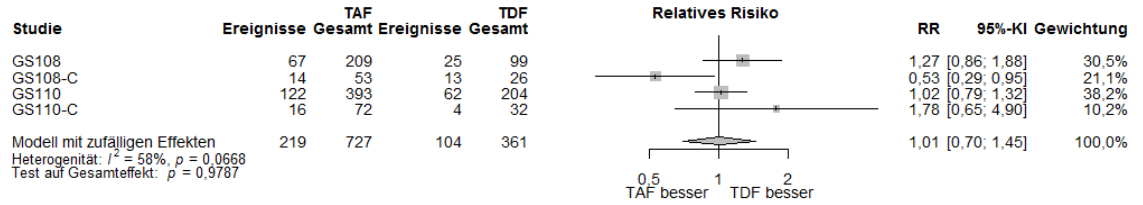


Abbildung 61: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

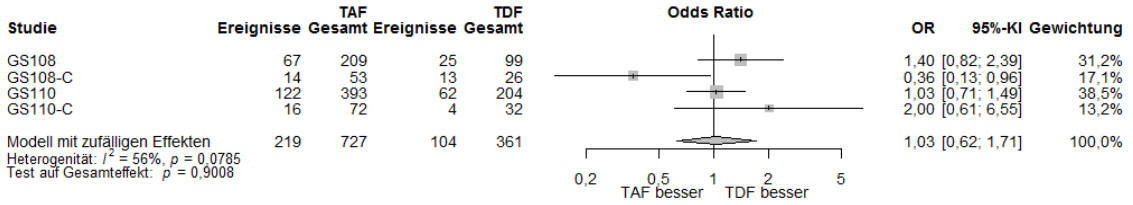


Abbildung 62: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,0668, I^2=58%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,01 [0,70; 1,45], p=0,9787). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

<u>Bauch aufgetrieben (PT)</u>

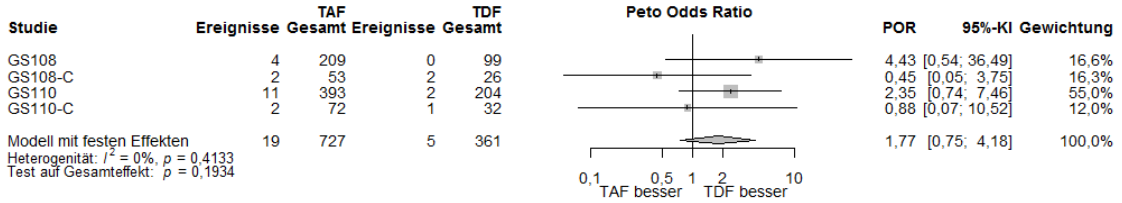


Abbildung 63: Meta-Analyse zu häufige UE - Bauch aufgetrieben (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

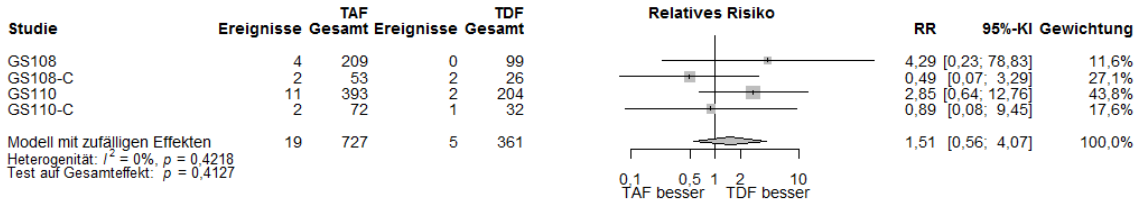


Abbildung 64: Meta-Analyse zu häufige UE - Bauch aufgetrieben (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

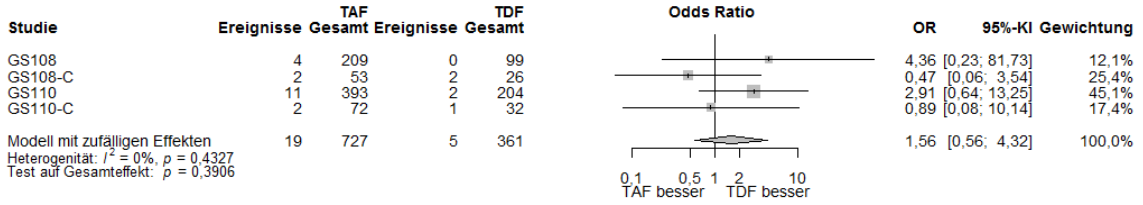


Abbildung 65: Meta-Analyse zu häufige UE - Bauch aufgetrieben (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Bauch aufgetrieben (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,4133, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,77 [0,75; 4,18], p=0,1934). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

<u>Schmerzen Oberbauch (PT)</u>

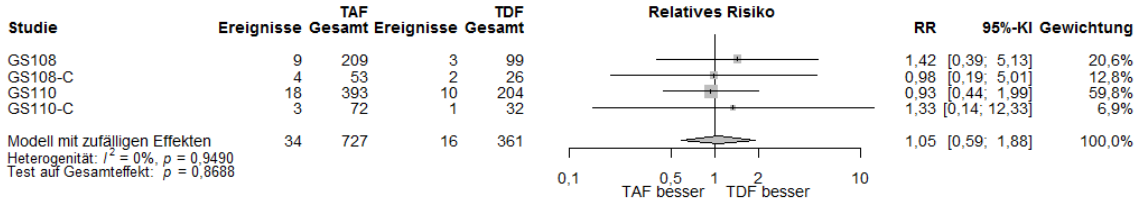


Abbildung 66: Meta-Analyse zu häufige UE - Schmerzen Oberbauch (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

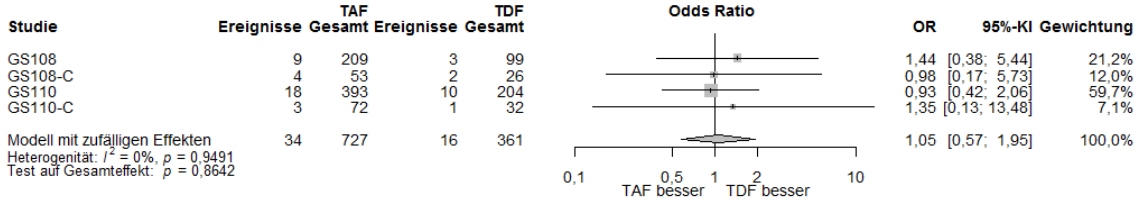


Abbildung 67: Meta-Analyse zu häufige UE - Schmerzen Oberbauch (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Schmerzen Oberbauch (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,9490, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,05 [0,59; 1,88], p=0,8688). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

<u>Obstipation (PT)</u>

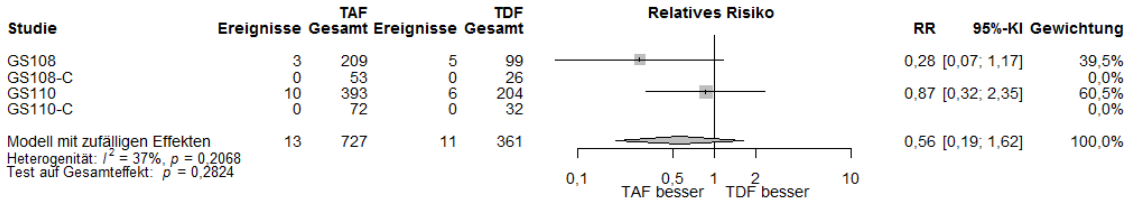


Abbildung 68: Meta-Analyse zu häufige UE - Obstipation (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

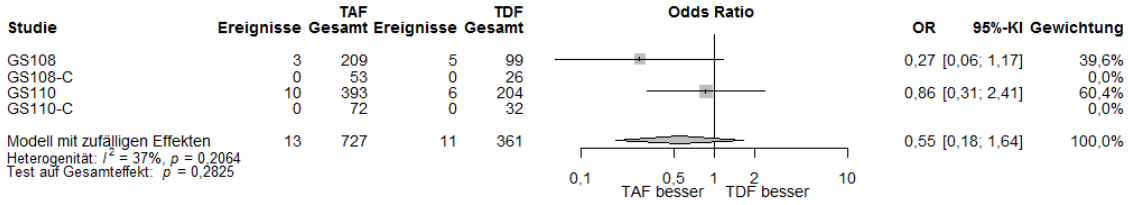


Abbildung 69: Meta-Analyse zu häufige UE - Obstipation (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Obstipation (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,2068, I^2=37%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,56 [0,19; 1,62], p=0,2824). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

Diarrhoe (PT)

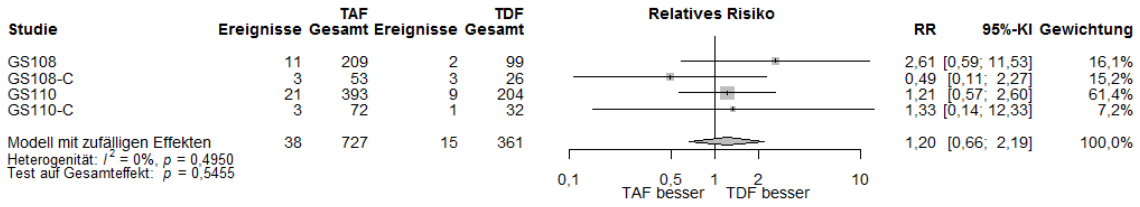


Abbildung 70: Meta-Analyse zu häufige UE - Diarrhoe (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

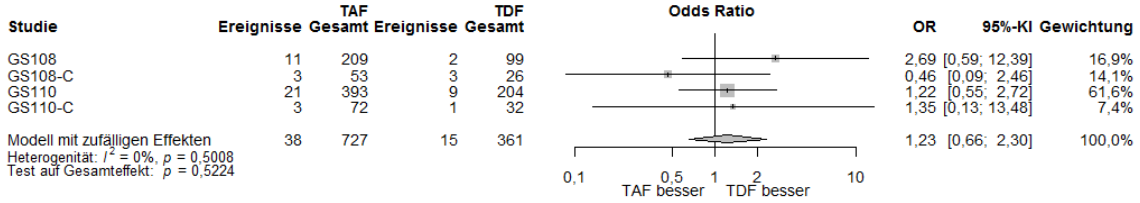


Abbildung 71: Meta-Analyse zu häufige UE - Diarrhoe (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Diarrhoe (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,4950, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,20 [0,66; 2,19], p=0,5455). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

Dyspepsie (PT)

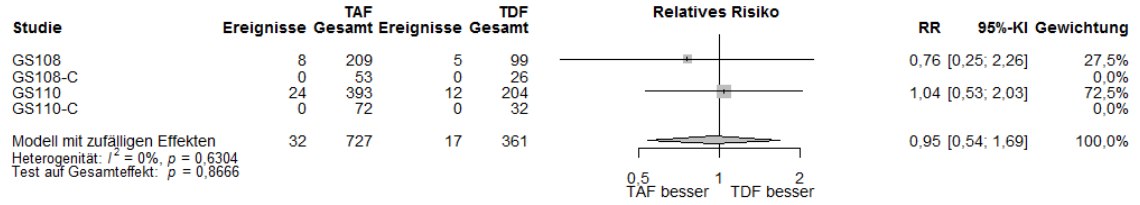


Abbildung 72: Meta-Analyse zu häufige UE - Dyspepsie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

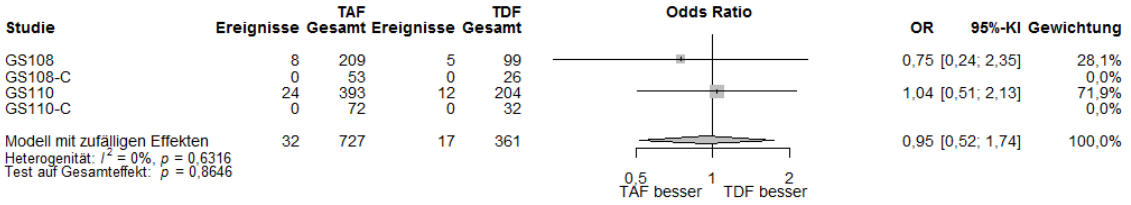


Abbildung 73: Meta-Analyse zu häufige UE - Dyspepsie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Dyspepsie (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,6304, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,95 [0,54; 1,69], p=0,8666). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

<u>Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT)</u>

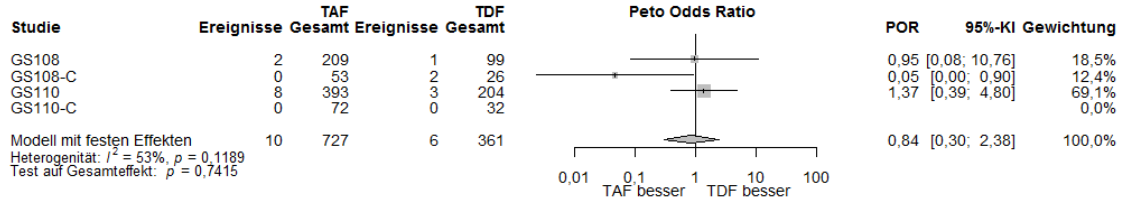


Abbildung 74: Meta-Analyse zu häufige UE - Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

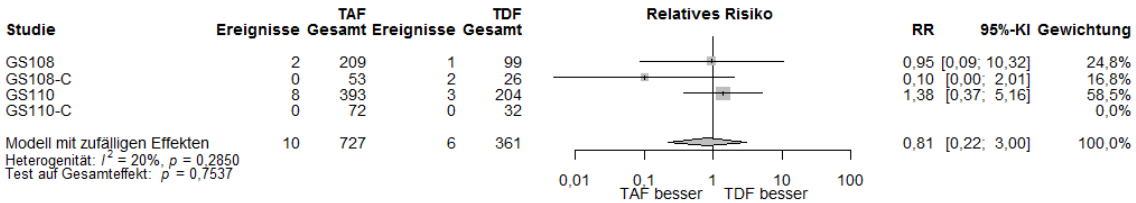


Abbildung 75: Meta-Analyse zu häufige UE - Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

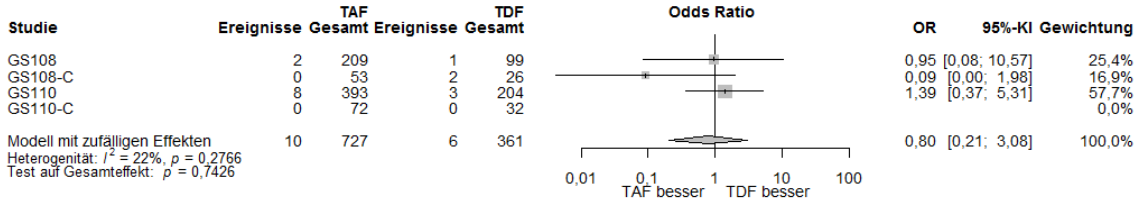


Abbildung 76: Meta-Analyse zu häufige UE - Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,1189, I^2=53%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,84 [0,30; 2,38], p=0,7415). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

<u>Übelkeit (PT)</u>

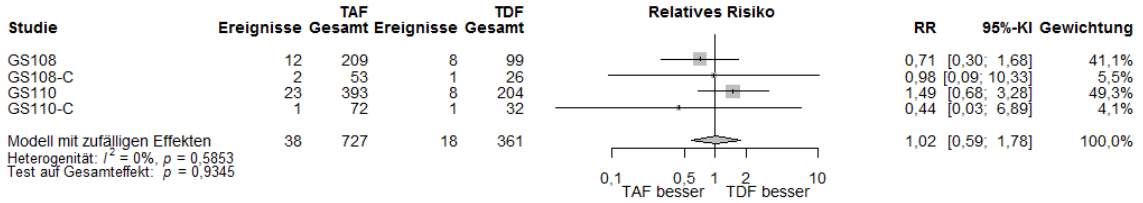


Abbildung 77: Meta-Analyse zu häufige UE - Übelkeit (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

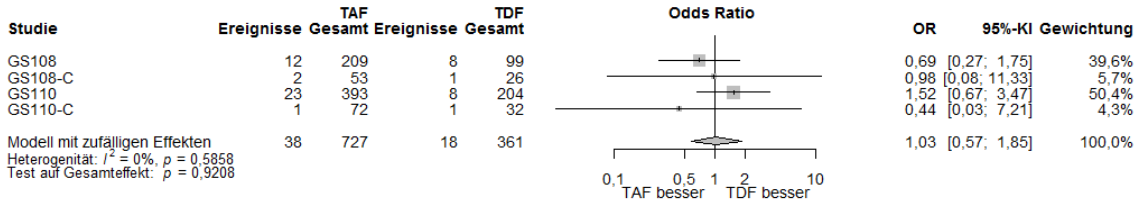


Abbildung 78: Meta-Analyse zu häufige UE - Übelkeit (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Übelkeit (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,5853, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,02 [0,59; 1,78], p=0,9345). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

Zahnschmerzen (PT)

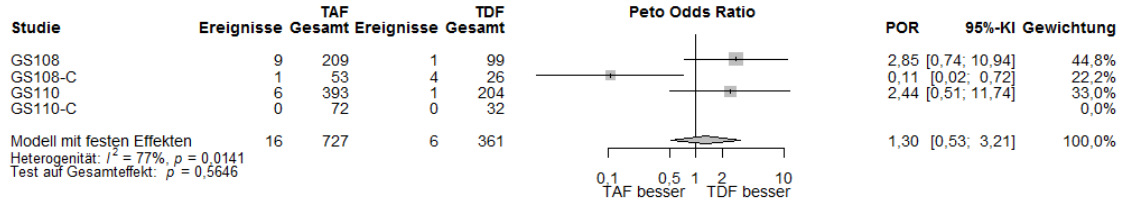


Abbildung 79: Meta-Analyse zu häufige UE - Zahnschmerzen (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

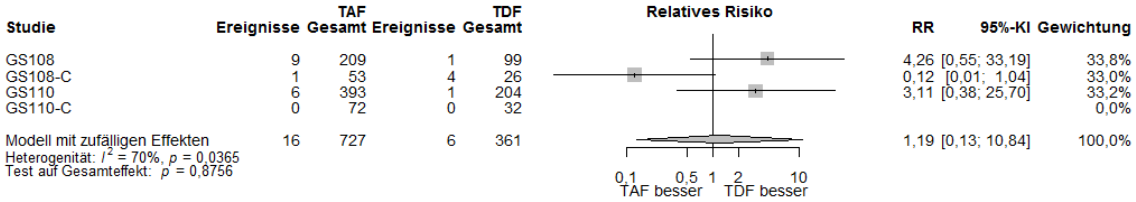


Abbildung 80: Meta-Analyse zu häufige UE - Zahnschmerzen (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

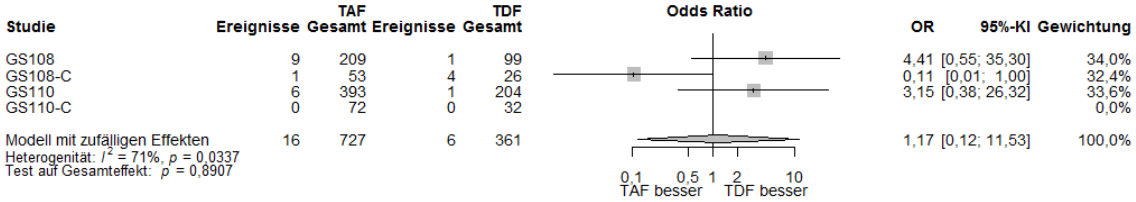


Abbildung 81: Meta-Analyse zu häufige UE - Zahnschmerzen (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Zahnschmerzen (PT, häufige UE)** zeigt – bei heterogener Datenlage (p=0,0141, I^2=77%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,30 [0,53; 3,21], p=0,5646). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)

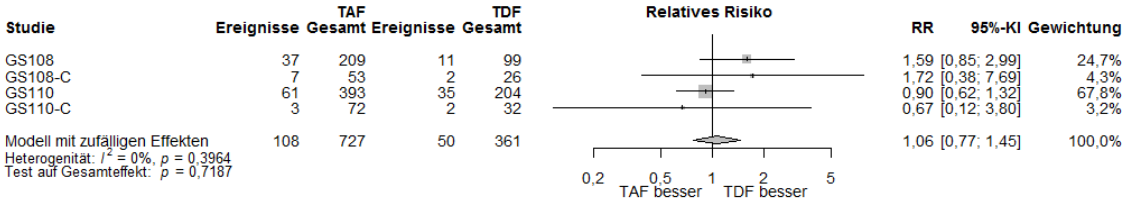


Abbildung 82: Meta-Analyse zu häufige UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

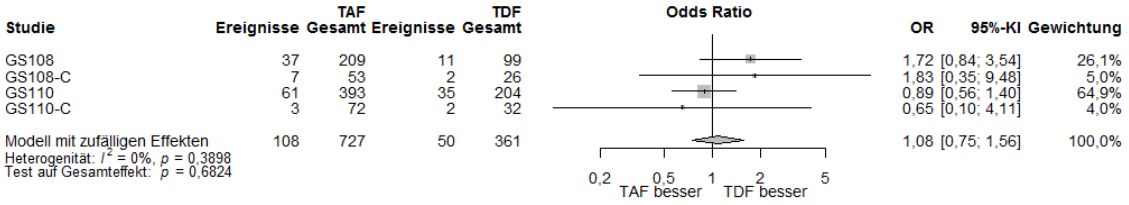


Abbildung 83: Meta-Analyse zu häufige UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,3964, I^2=0%) - keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,06 [0,77; 1,45], p=0,7187). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

Brustkorbbeschwerden (PT)

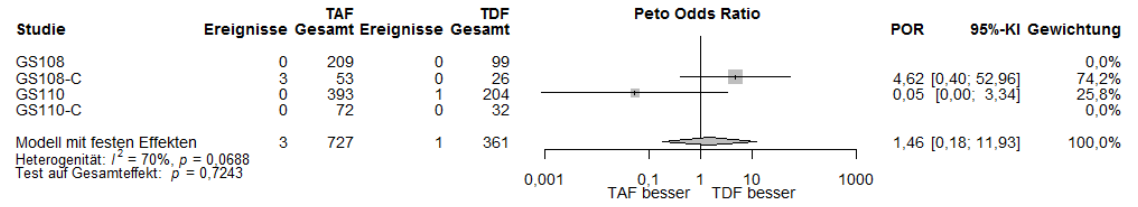


Abbildung 84: Meta-Analyse zu häufige UE - Brustkorbbeschwerden (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

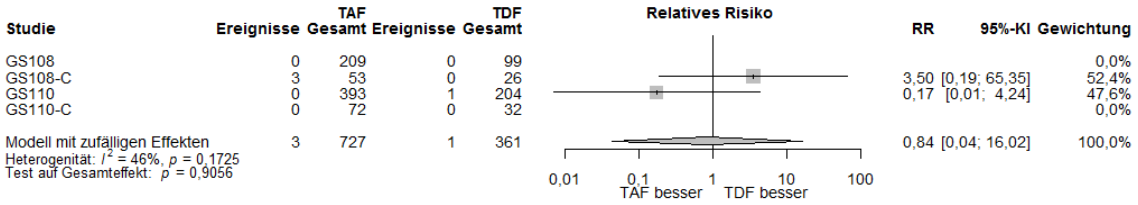


Abbildung 85: Meta-Analyse zu häufige UE - Brustkorbbeschwerden (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

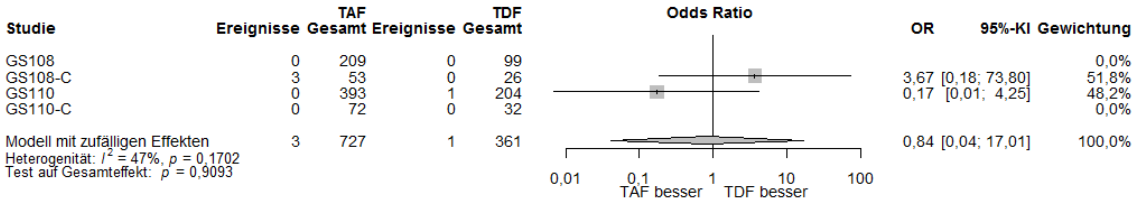


Abbildung 86: Meta-Analyse zu häufige UE - Brustkorbbeschwerden (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Brustkorbbeschwerden (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,0688, I^2=70%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,46 [0,18; 11,93], p=0,7243). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Ermüdung (PT)

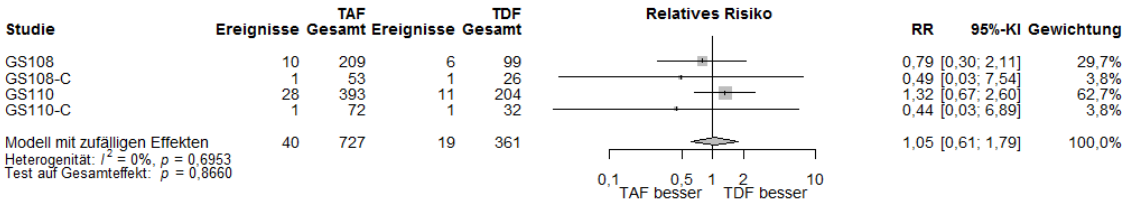


Abbildung 87: Meta-Analyse zu häufige UE - Ermüdung (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

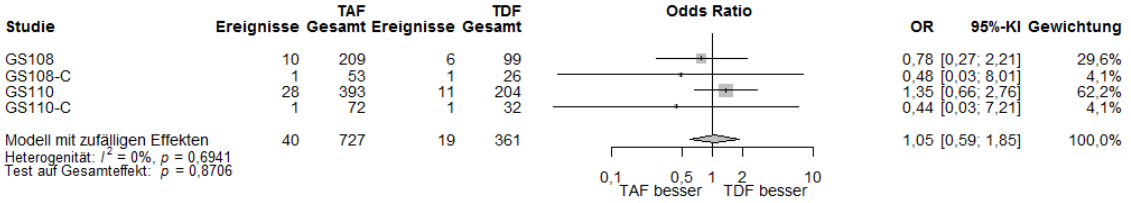


Abbildung 88: Meta-Analyse zu häufige UE - Ermüdung (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Ermüdung (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,6953, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,05 [0,61; 1,79], p=0,8660). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

Fieber (PT)

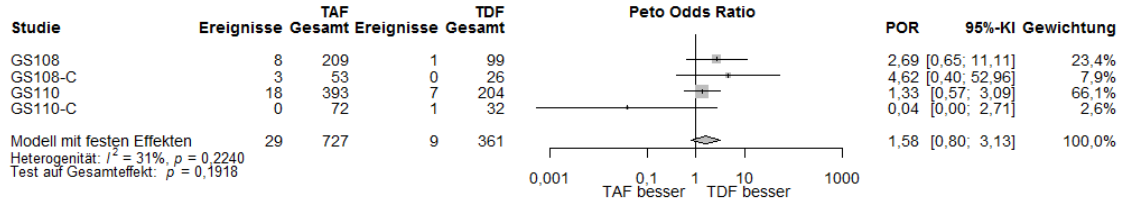


Abbildung 89: Meta-Analyse zu häufige UE - Fieber (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

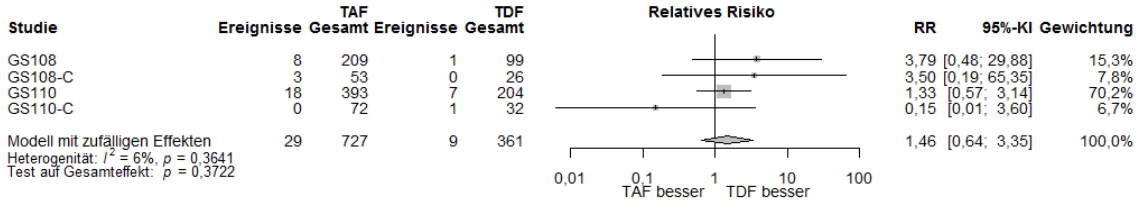


Abbildung 90: Meta-Analyse zu häufige UE - Fieber (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

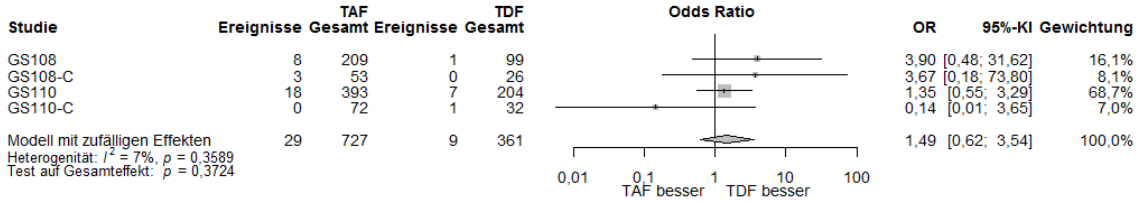


Abbildung 91: Meta-Analyse zu häufige UE - Fieber (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Fieber (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,2240, I^2=31%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,58 [0,80; 3,13], p=0,1918). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)

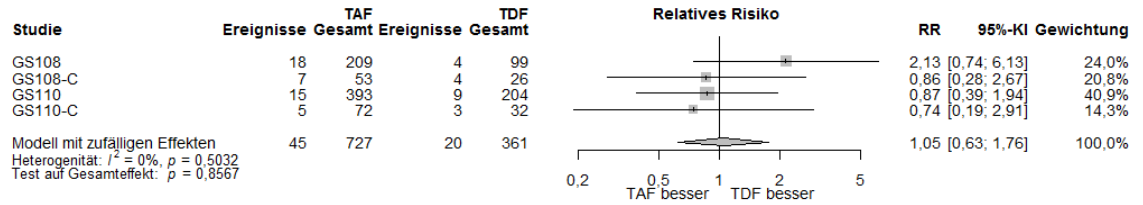


Abbildung 92: Meta-Analyse zu häufige UE - Leber- und Gallenerkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

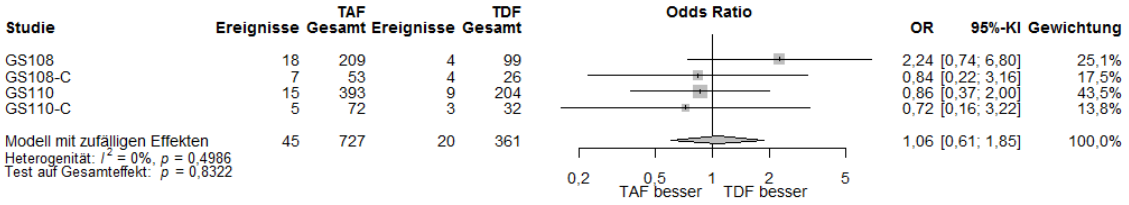


Abbildung 93: Meta-Analyse zu häufige UE - Leber- und Gallenerkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,5032, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,05 [0,63; 1,76], p=0,8567). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

<u>Cholezystitis (PT)</u>

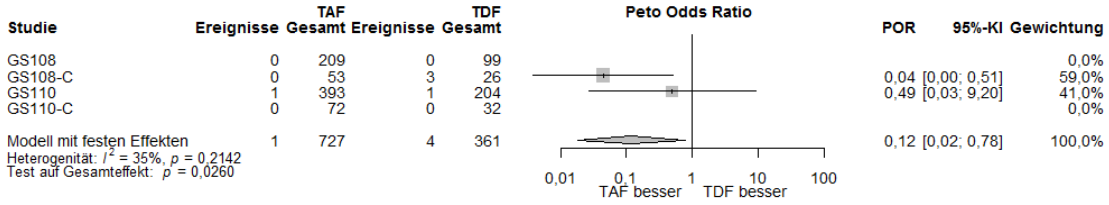


Abbildung 94: Meta-Analyse zu häufige UE - Cholezystitis (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

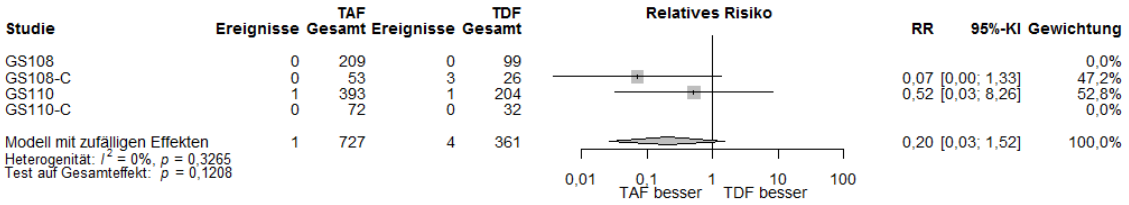


Abbildung 95: Meta-Analyse zu häufige UE - Cholezystitis (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

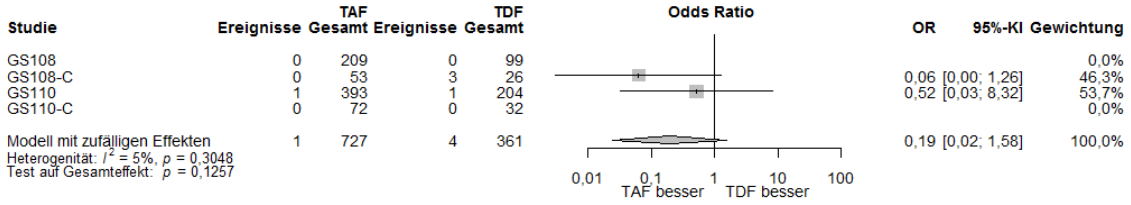


Abbildung 96: Meta-Analyse zu häufige UE - Cholezystitis (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Cholezystitis (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,2142, I^2=35%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,12 [0,02; 0,78], p=0,0260). Jedoch besteht dieser signifikante Unterschied weder in der Analyse basierend auf dem RR noch in der Analyse basierend auf dem OR.

<u>Steatosis hepatis (PT)</u>

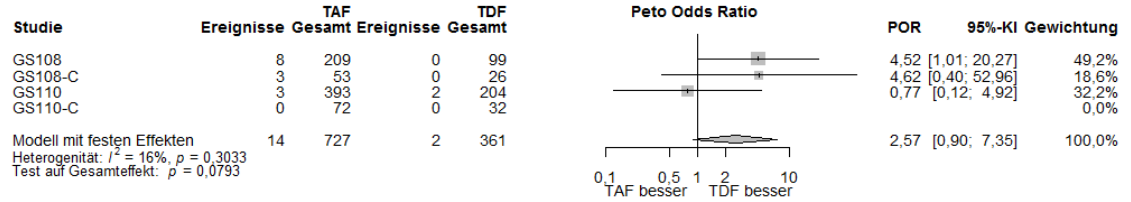


Abbildung 97: Meta-Analyse zu häufige UE - Steatosis hepatis (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

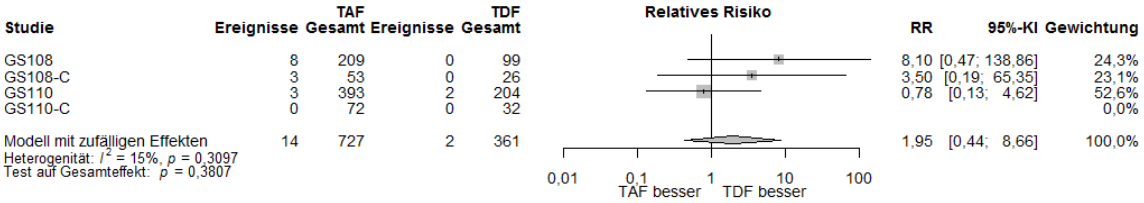


Abbildung 98: Meta-Analyse zu häufige UE - Steatosis hepatis (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

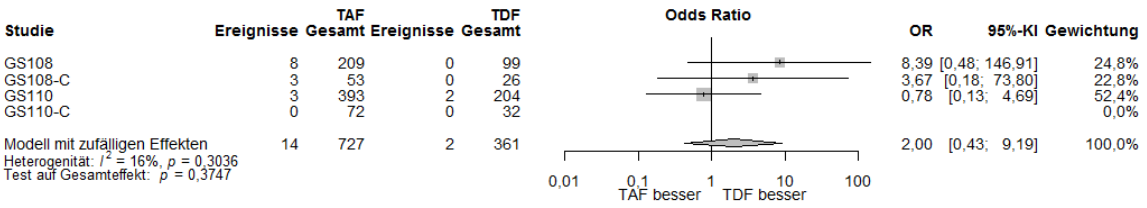


Abbildung 99: Meta-Analyse zu häufige UE - Steatosis hepatis (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Steatosis hepatis (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,3033, I^2=16%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 2,57 [0,90; 7,35], p=0,0793). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

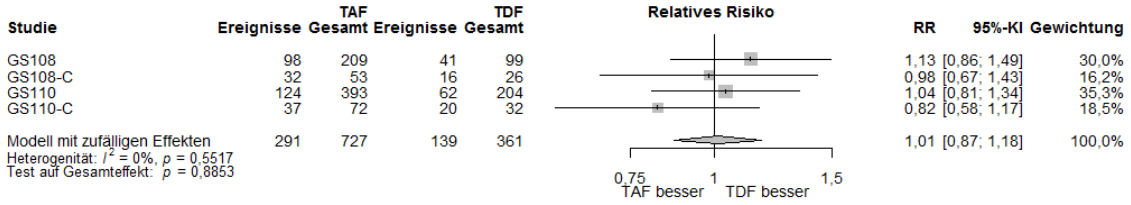


Abbildung 100: Meta-Analyse zu häufige UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

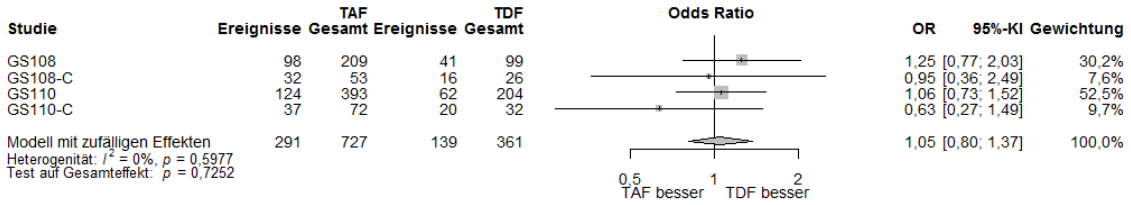


Abbildung 101: Meta-Analyse zu häufige UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,5517, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,01 [0,87; 1,18], p=0,8853). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

<u>Grippe (PT)</u>

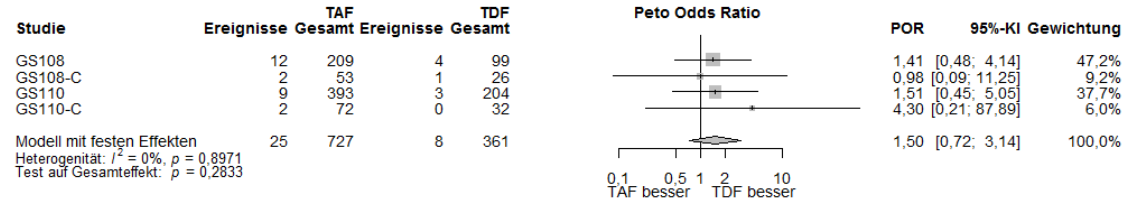


Abbildung 102: Meta-Analyse zu häufige UE - Grippe (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

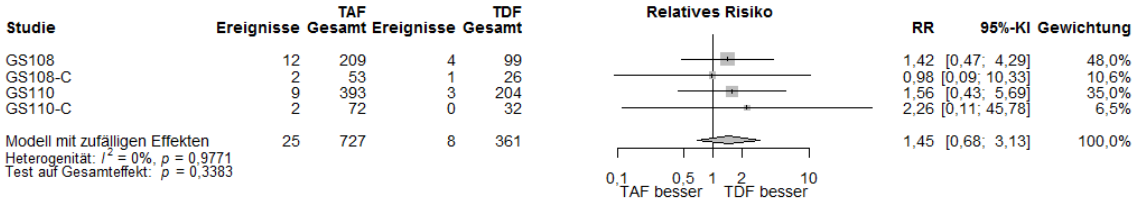


Abbildung 103: Meta-Analyse zu häufige UE - Grippe (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

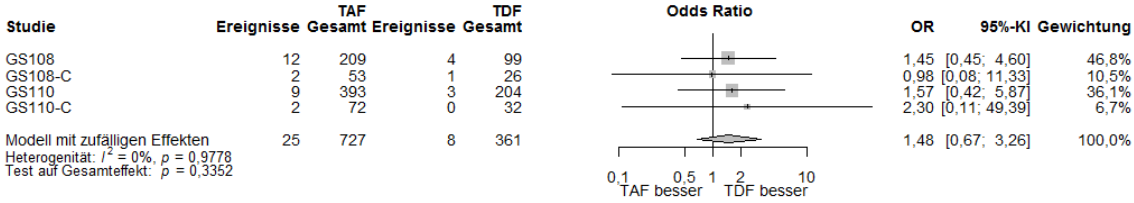


Abbildung 104: Meta-Analyse zu häufige UE - Grippe (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Grippe (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,8971, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,50 [0,72; 3,14], p=0,2833). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Infektion der oberen Atemwege (PT)

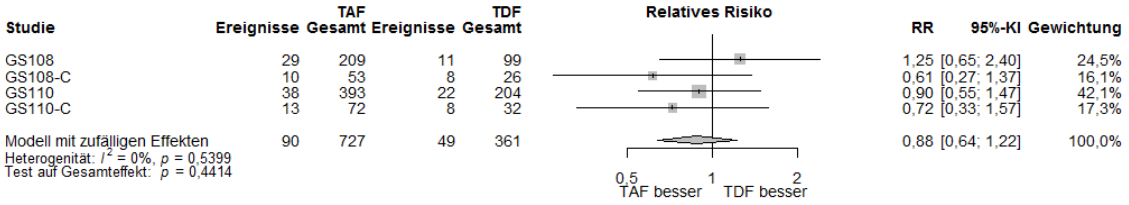


Abbildung 105: Meta-Analyse zu häufige UE - Infektion der oberen Atemwege (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

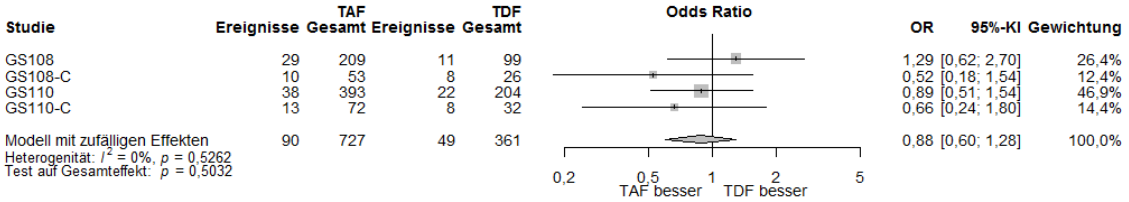


Abbildung 106: Meta-Analyse zu häufige UE - Infektion der oberen Atemwege (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Infektion der oberen Atemwege (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,5399, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,88 [0,64; 1,22], p=0,4414). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

Harnwegsinfektion (PT)

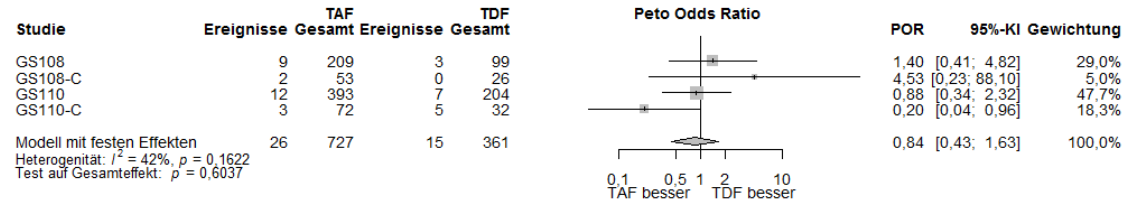


Abbildung 107: Meta-Analyse zu häufige UE - Harnwegsinfektion (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

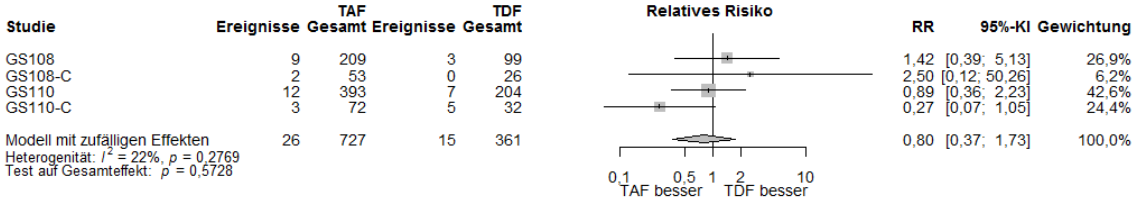


Abbildung 108: Meta-Analyse zu häufige UE - Harnwegsinfektion (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

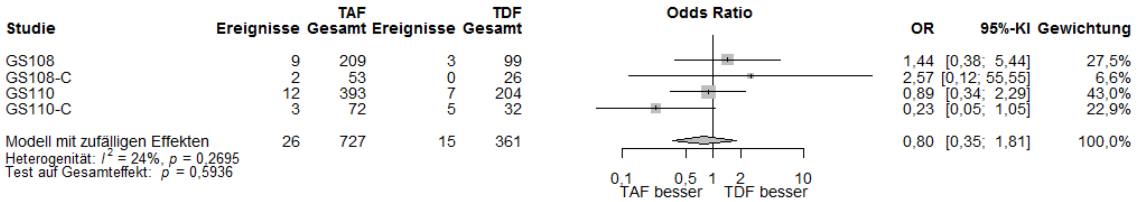


Abbildung 109: Meta-Analyse zu häufige UE - Harnwegsinfektion (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Harnwegsinfektion (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,1622, I^2=42%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,84 [0,43; 1,63], p=0,6037). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Untersuchungen (SOC)

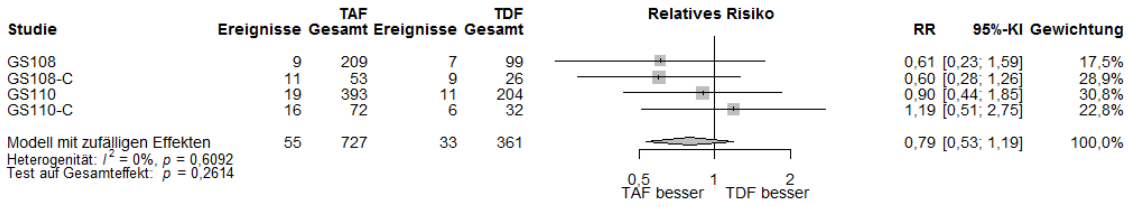


Abbildung 110: Meta-Analyse zu häufige UE - Untersuchungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

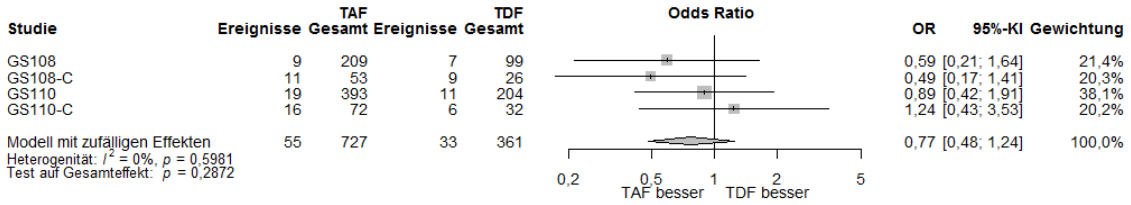


Abbildung 111: Meta-Analyse zu häufige UE - Untersuchungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Untersuchungen (SOC, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,6092, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,79 [0,53; 1,19], p=0,2614). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

<u>Amylase erhöht (PT)</u>

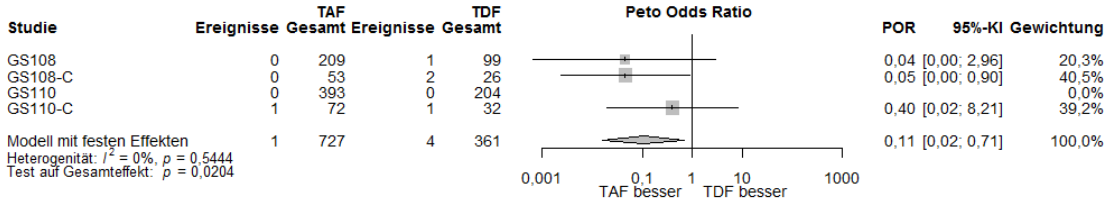


Abbildung 112: Meta-Analyse zu häufige UE - Amylase erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

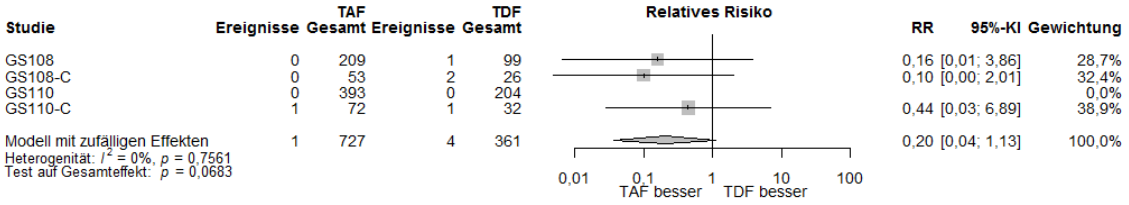


Abbildung 113: Meta-Analyse zu häufige UE - Amylase erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

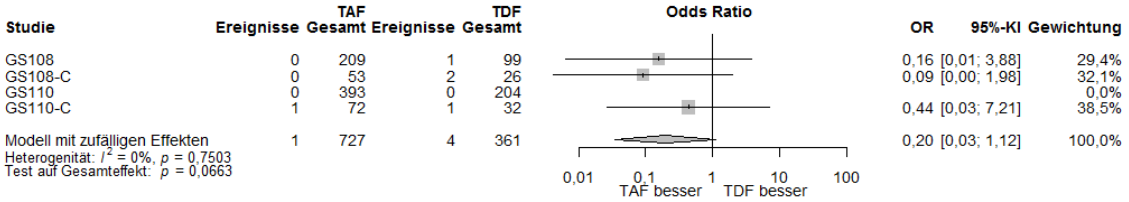


Abbildung 114: Meta-Analyse zu häufige UE - Amylase erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Amylase erhöht (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,5444, I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,11 [0,02; 0,71], p=0,0204). Jedoch besteht dieser signifikante Unterschied weder in der Analyse basierend auf dem RR noch in der Analyse basierend auf dem OR.

<u>Cholesterin im Blut erniedrigt (PT)</u>

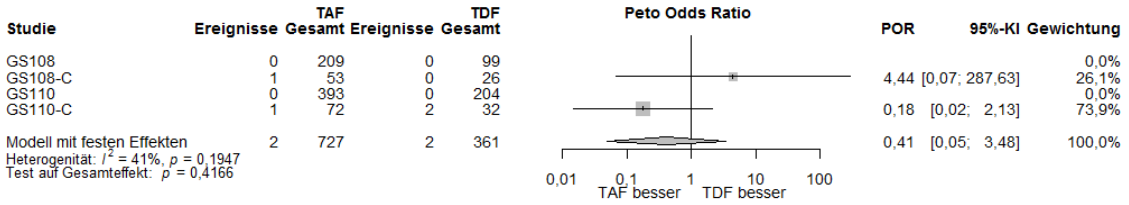


Abbildung 115: Meta-Analyse zu häufige UE - Cholesterin im Blut erniedrigt (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

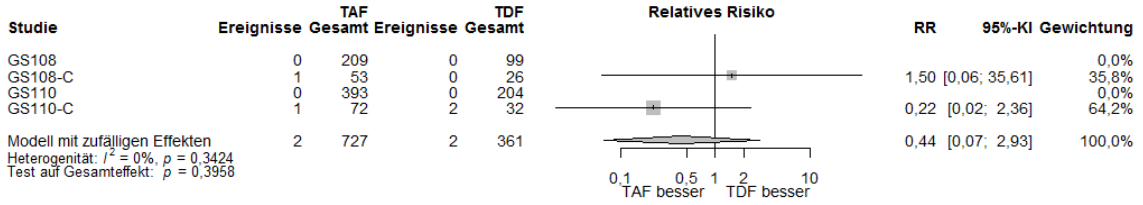


Abbildung 116: Meta-Analyse zu häufige UE - Cholesterin im Blut erniedrigt (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

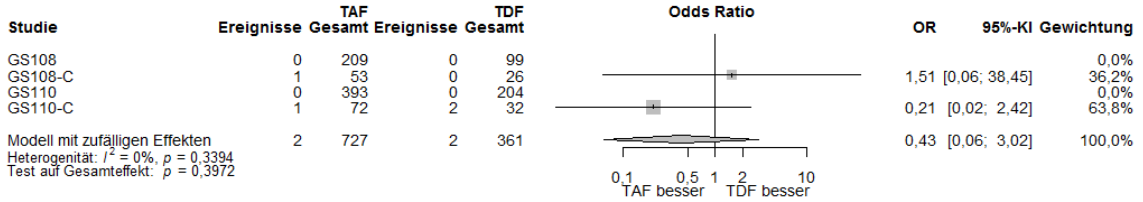


Abbildung 117: Meta-Analyse zu häufige UE - Cholesterin im Blut erniedrigt (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Cholesterin im Blut erniedrigt (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,1947, I^2=41%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,41 [0,05; 3,48], p=0,4166). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

<u>Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT)</u>

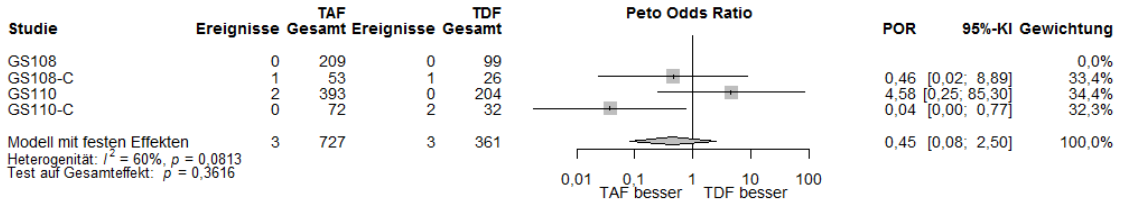


Abbildung 118: Meta-Analyse zu häufige UE - Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

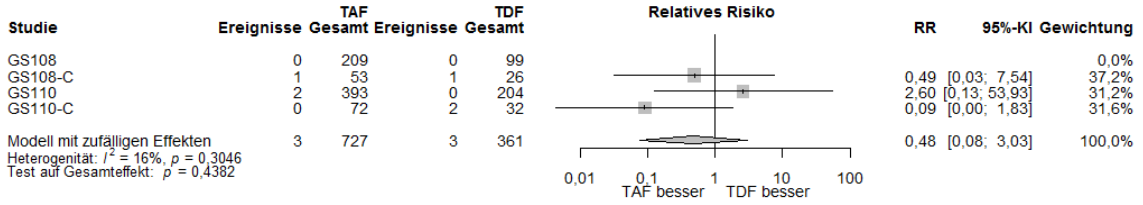


Abbildung 119: Meta-Analyse zu häufige UE - Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

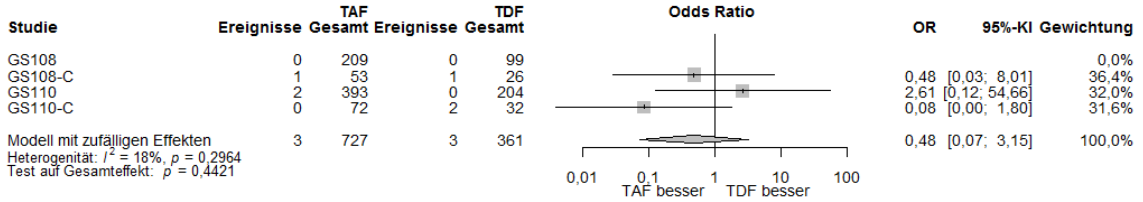


Abbildung 120: Meta-Analyse zu häufige UE - Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,0813, I^2=60%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,45 [0,08; 2,50], p=0,3616). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

<u>Parathormon im Blut erhöht (PT)</u>

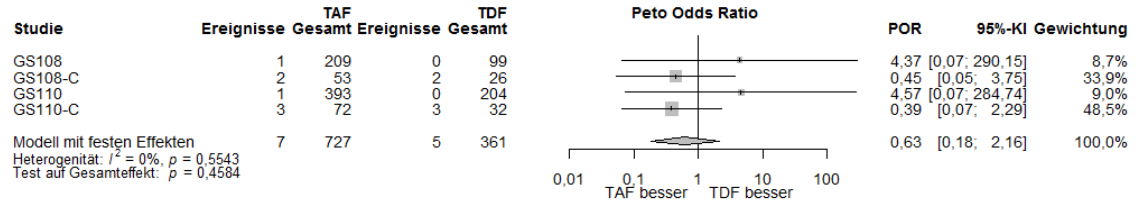


Abbildung 121: Meta-Analyse zu häufige UE - Parathormon im Blut erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

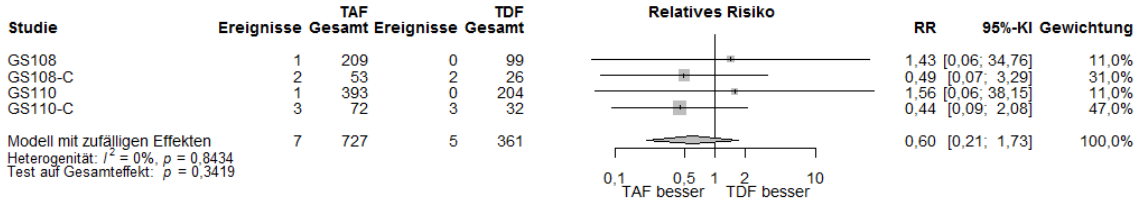


Abbildung 122: Meta-Analyse zu häufige UE - Parathormon im Blut erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

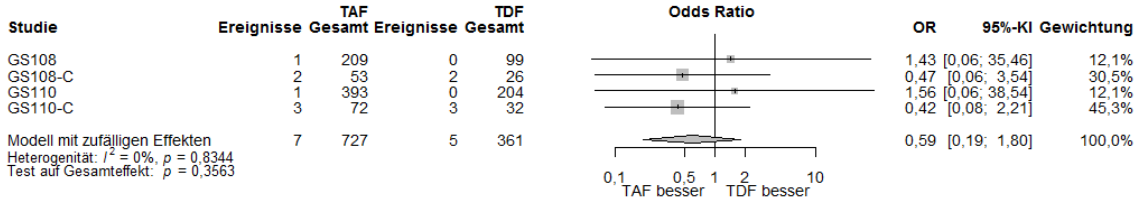


Abbildung 123: Meta-Analyse zu häufige UE - Parathormon im Blut erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Parathormon im Blut erhöht (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,5543, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,63 [0,18; 2,16], p=0,4584). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

<u>Renale Kreatininclearance vermindert (PT)</u>

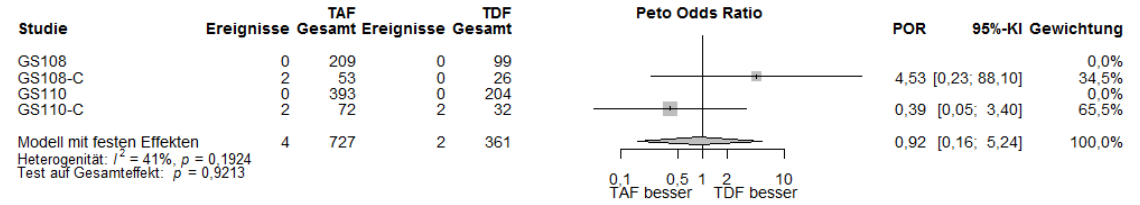


Abbildung 124: Meta-Analyse zu häufige UE - Renale Kreatininclearance vermindert (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

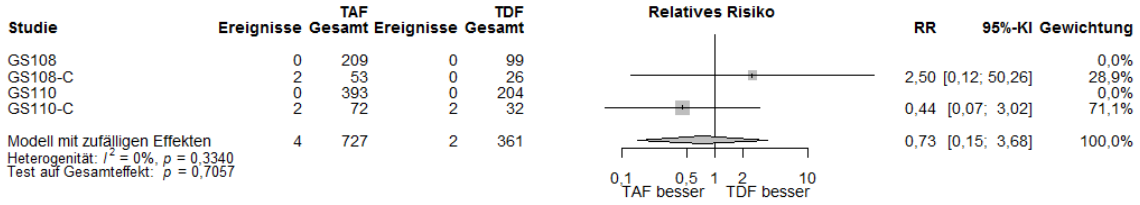


Abbildung 125: Meta-Analyse zu häufige UE - Renale Kreatininclearance vermindert (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

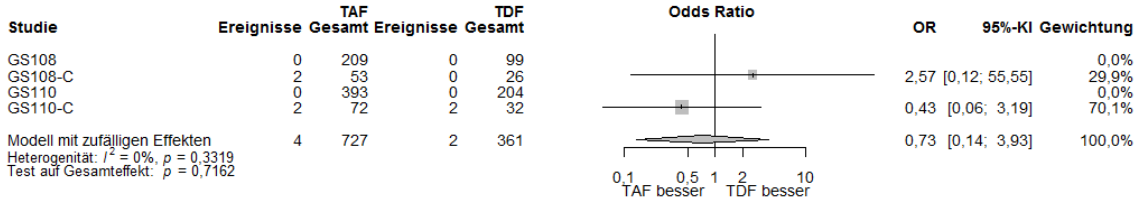


Abbildung 126: Meta-Analyse zu häufige UE - Renale Kreatininclearance vermindert (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Renale Kreatininclearance vermindert (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,1924, I^2=41%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,92 [0,16; 5,24], p=0,9213). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

<u>Gewicht erniedrigt (PT)</u>

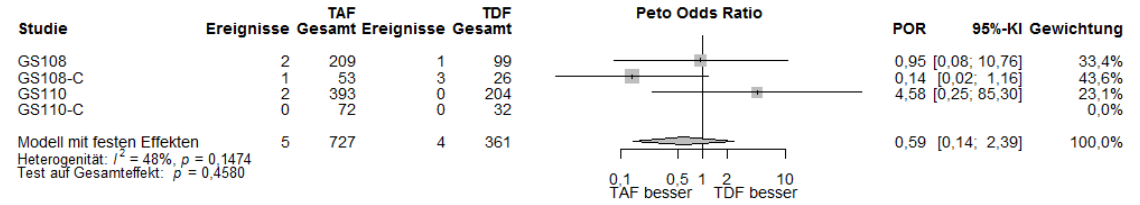


Abbildung 127: Meta-Analyse zu häufige UE - Gewicht erniedrigt (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

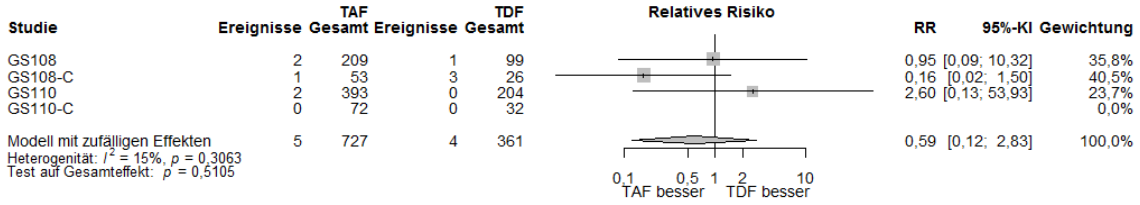


Abbildung 128: Meta-Analyse zu häufige UE - Gewicht erniedrigt (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

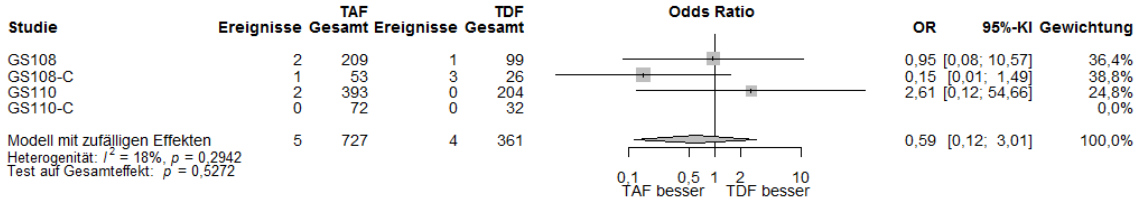


Abbildung 129: Meta-Analyse zu häufige UE - Gewicht erniedrigt (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Gewicht erniedrigt (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,1474, I^2=48%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,59 [0,14; 2,39], p=0,4580). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)

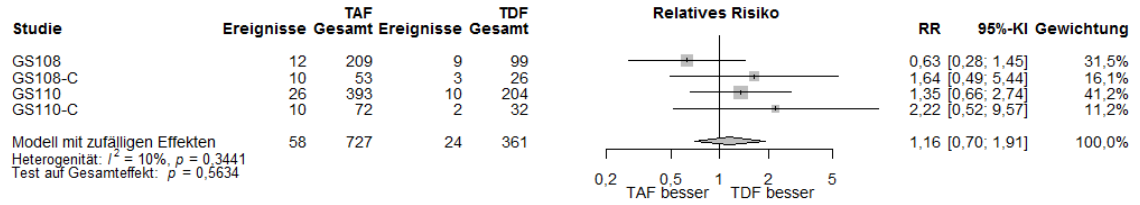


Abbildung 130: Meta-Analyse zu häufige UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

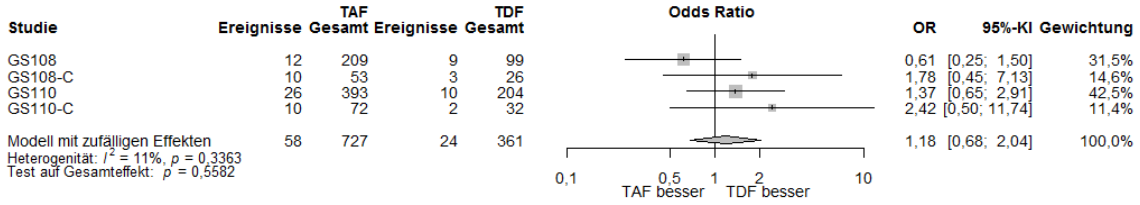


Abbildung 131: Meta-Analyse zu häufige UE – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,3441, I^2=10%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,16 [0,70; 1,91], p=0,5634). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

<u>Appetit vermindert (PT)</u>

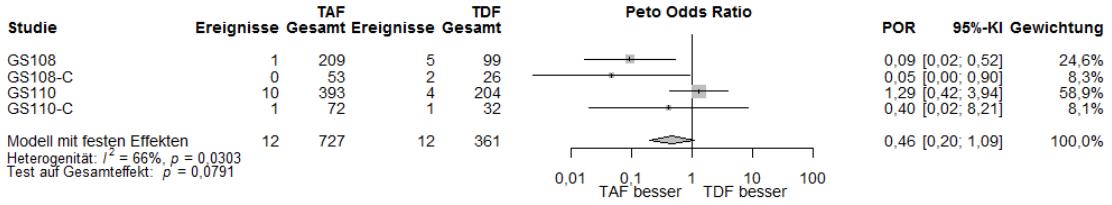


Abbildung 132: Meta-Analyse zu häufige UE - Appetit vermindert (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

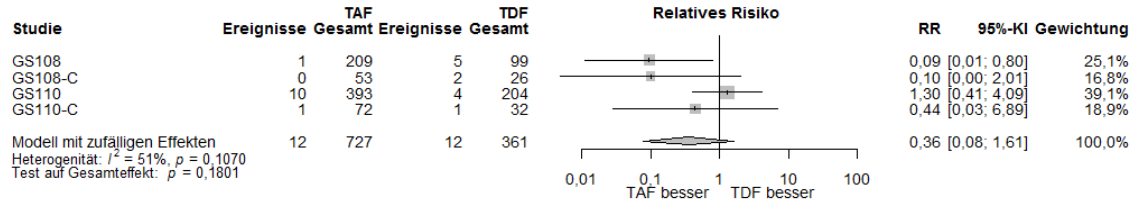


Abbildung 133: Meta-Analyse zu häufige UE - Appetit vermindert (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

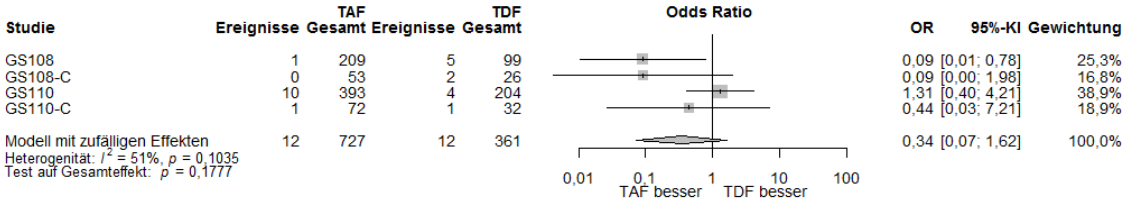


Abbildung 134: Meta-Analyse zu häufige UE - Appetit vermindert (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Appetit vermindert (PT, häufige UE)** zeigt – bei heterogener Datenlage (p=0,0303, I^2=66%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,46 [0,20; 1,09], p=0,0791). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)

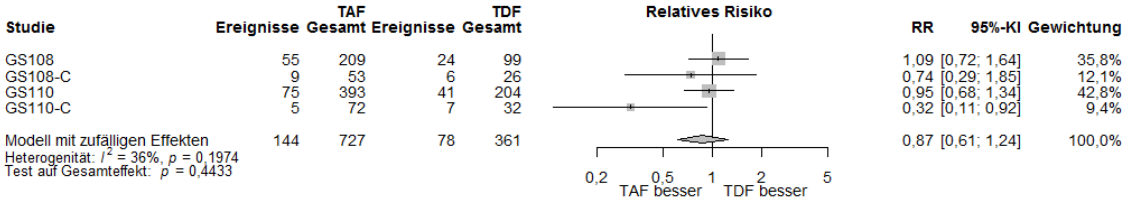


Abbildung 135: Meta-Analyse zu häufige UE - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

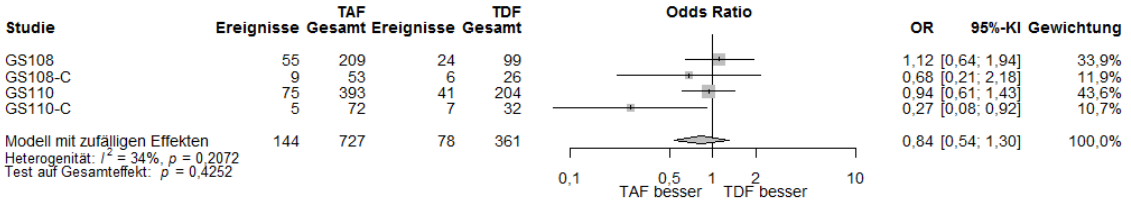


Abbildung 136: Meta-Analyse zu häufige UE - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,1974, I^2=36%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,87 [0,61; 1,24], p=0,4433). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

<u>Arthralgie (PT)</u>

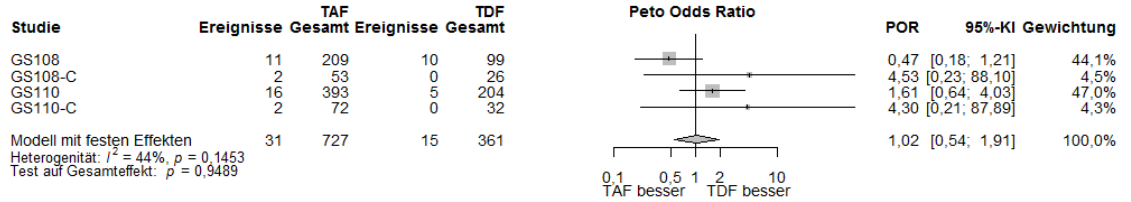


Abbildung 137: Meta-Analyse zu häufige UE - Arthralgie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

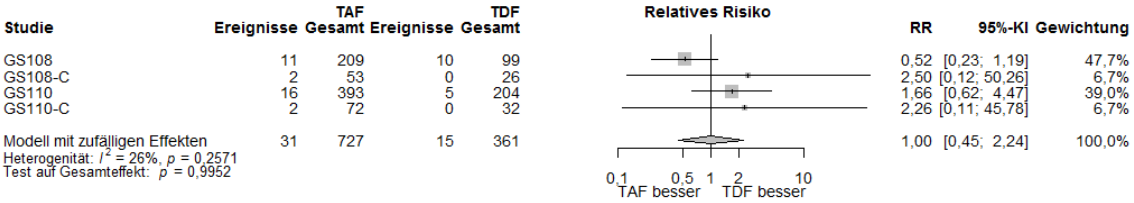


Abbildung 138: Meta-Analyse zu häufige UE - Arthralgie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

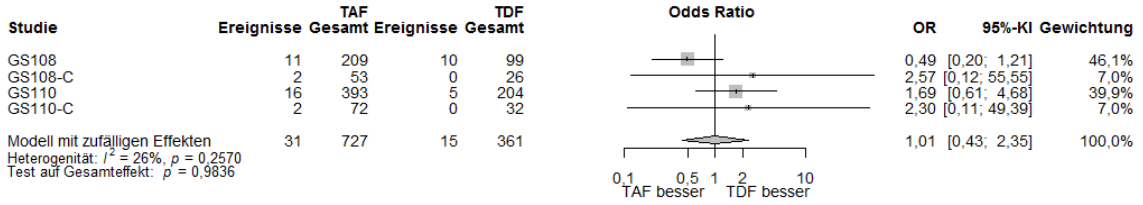


Abbildung 139: Meta-Analyse zu häufige UE - Arthralgie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Arthralgie (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,1453, I^2=44%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,02 [0,54; 1,91], p=0,9489). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

<u>Rückenschmerzen (PT)</u>

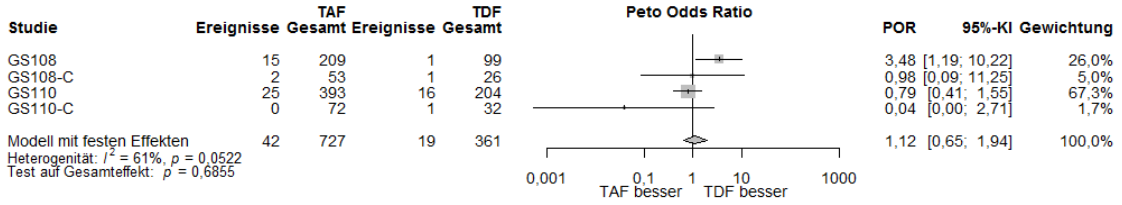


Abbildung 140: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

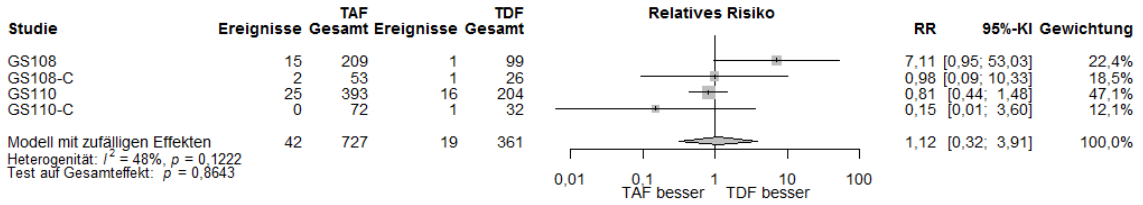


Abbildung 141: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

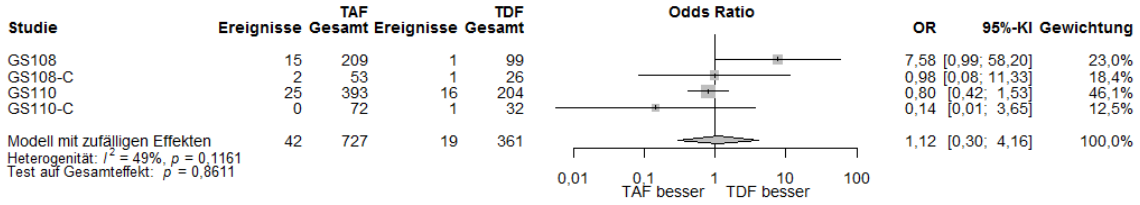


Abbildung 142: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Rückenschmerzen (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,0522, I^2=61%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,12 [0,65; 1,94], p=0,6855). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

<u>Bandscheibenprotrusion (PT)</u>

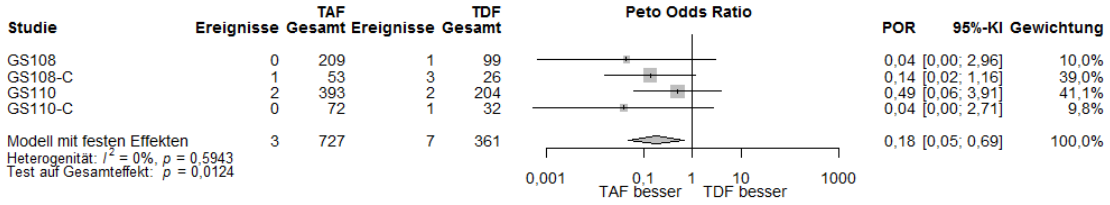


Abbildung 143: Meta-Analyse zu häufige UE - Bandscheibenprotrusion (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

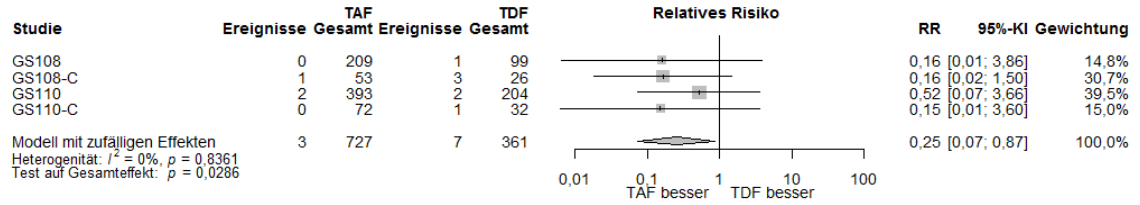


Abbildung 144: Meta-Analyse zu häufige UE - Bandscheibenprotrusion (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

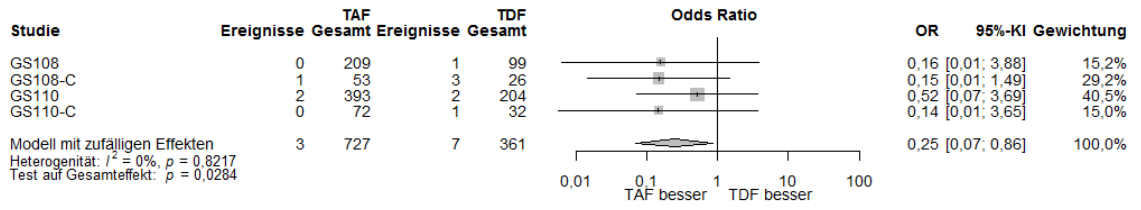


Abbildung 145: Meta-Analyse zu häufige UE - Bandscheibenprotrusion (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Bandscheibenprotrusion (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,5943, I^2=0%) –einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,18 [0,05; 0,69], p=0,0124). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

<u>Osteoarthritis der Wirbelsäule (PT)</u>

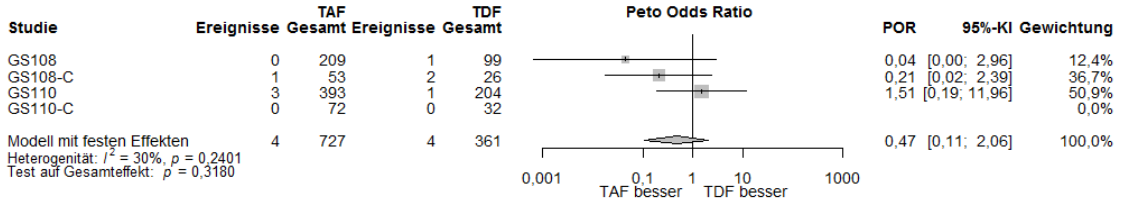


Abbildung 146: Meta-Analyse zu häufige UE - Osteoarthritis der Wirbelsäule (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

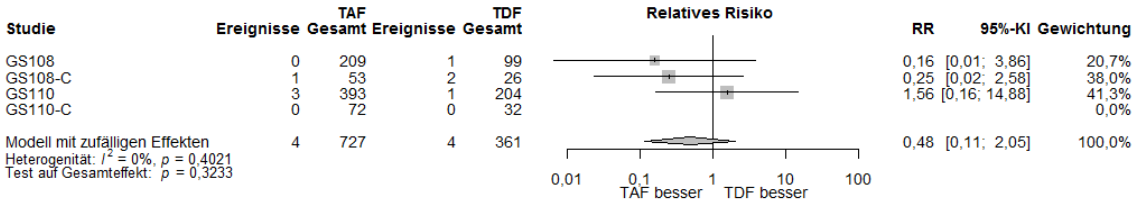


Abbildung 147: Meta-Analyse zu häufige UE - Osteoarthritis der Wirbelsäule (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

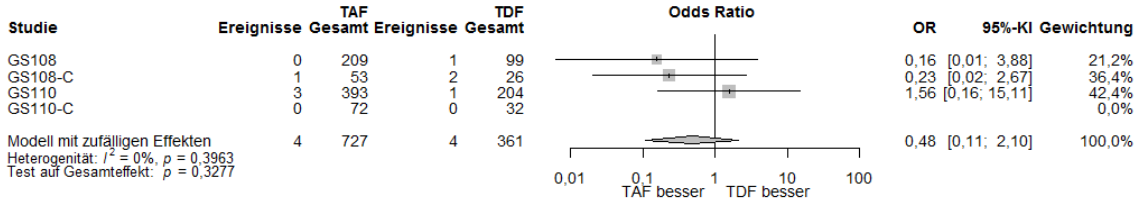


Abbildung 148: Meta-Analyse zu häufige UE - Osteoarthritis der Wirbelsäule (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Osteoarthritis der Wirbelsäule (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,2401, I^2=30%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,47 [0,11; 2,06], p=0,3180). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

<u>Osteopenie (PT)</u>

Die Ergebnisse hierzu werden im Rahmen der Analyse der Veränderungen der Knochendichte/Frakturen betrachtet und sind weiter unten in diesem Abschnitt aufgeführt.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

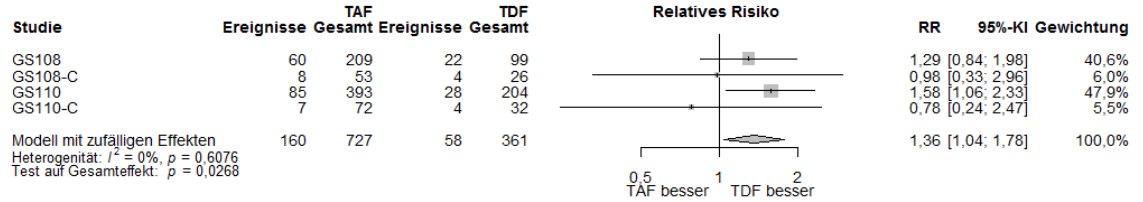


Abbildung 149: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

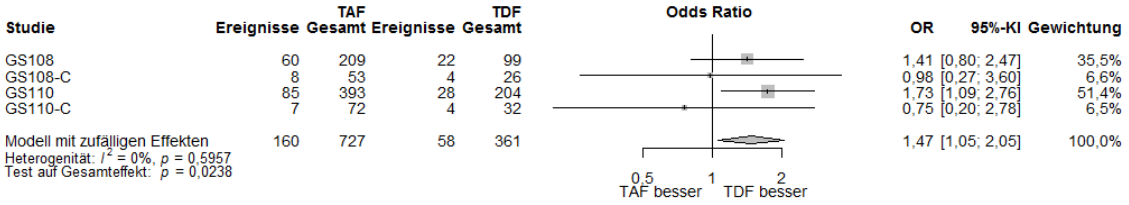


Abbildung 150: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Erkrankungen des Nervensystems (SOC, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,6076, I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von TAF (RR [95%-KI]: 1,36 [1,04; 1,78], p=0,0268). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

<u>Schwindelgefühl (PT)</u>

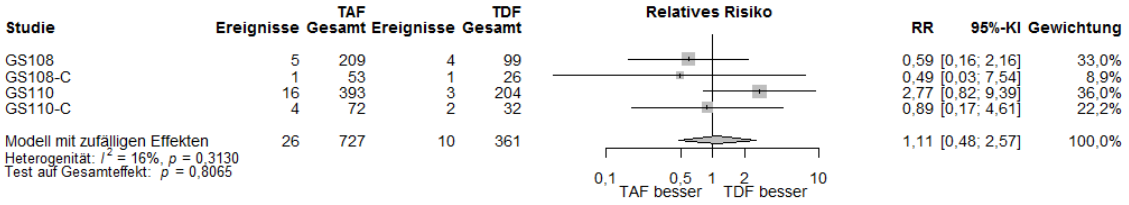


Abbildung 151: Meta-Analyse zu häufige UE - Schwindelgefühl (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

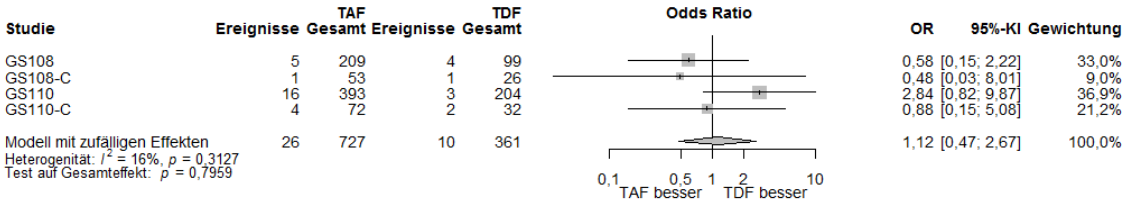


Abbildung 152: Meta-Analyse zu häufige UE - Schwindelgefühl (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Schwindelgefühl (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,3130, I^2=16%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,11 [0,48; 2,57], p=0,8065). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

<u>Kopfschmerz (PT)</u>

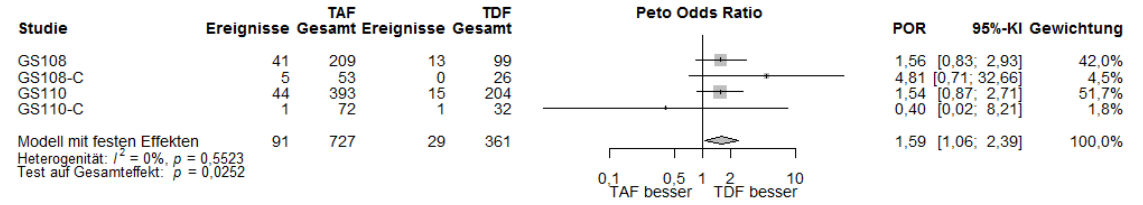


Abbildung 153: Meta-Analyse zu häufige UE - Kopfschmerz (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

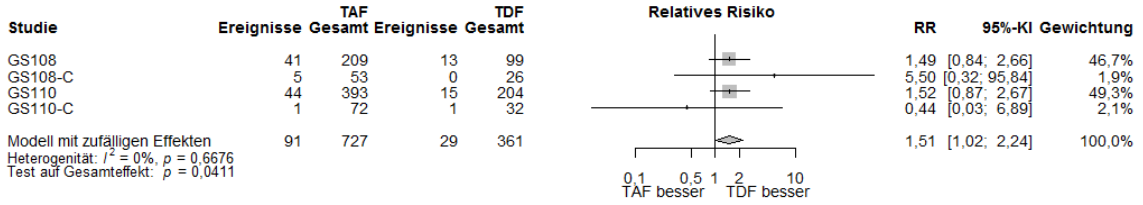


Abbildung 154: Meta-Analyse zu häufige UE - Kopfschmerz (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

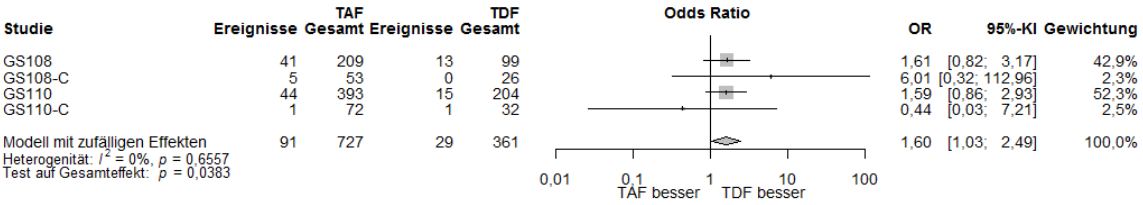


Abbildung 155: Meta-Analyse zu häufige UE - Kopfschmerz (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Kopfschmerz (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,5523, I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von TAF (POR [95%-KI]: 1,59 [1,06; 2,39], p=0,0252). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)

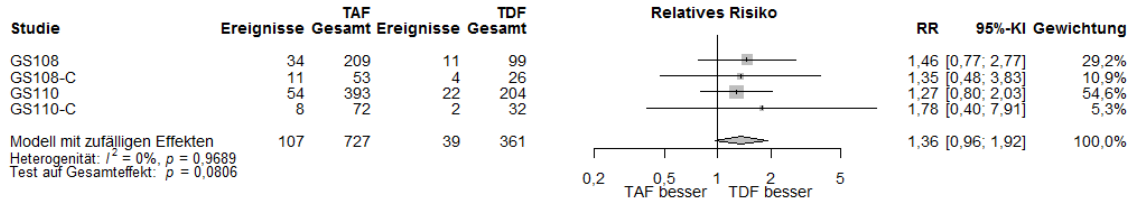


Abbildung 156: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

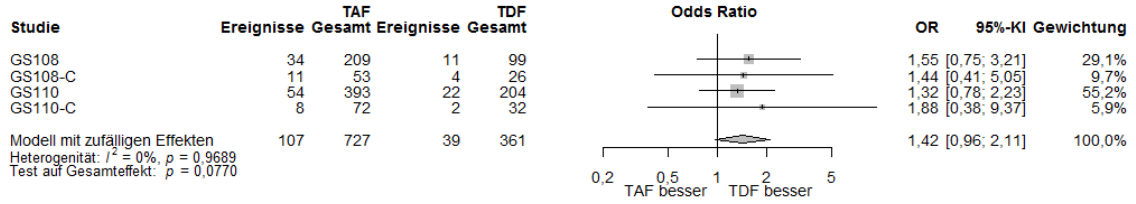


Abbildung 157: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,9689, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,36 [0,96; 1,92], p=0,0806). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

Husten (PT)

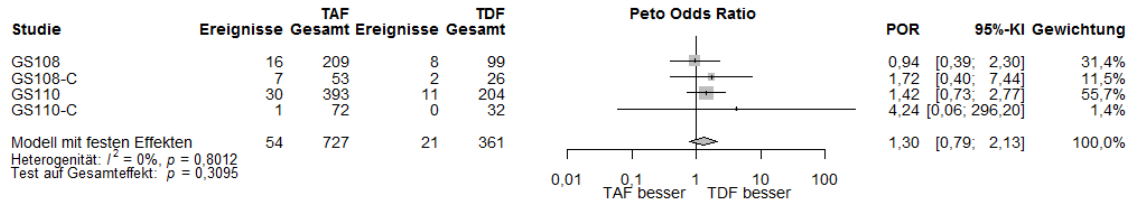


Abbildung 158: Meta-Analyse zu häufige UE - Husten (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

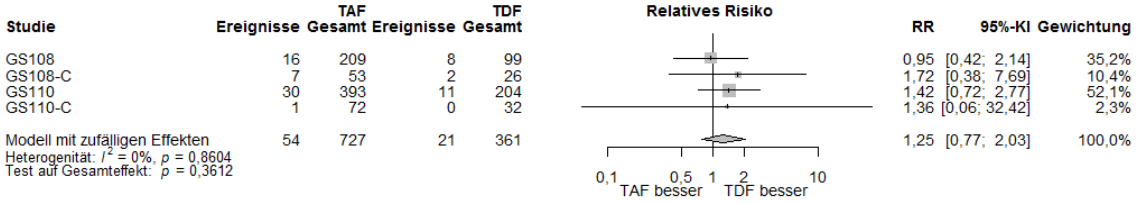


Abbildung 159: Meta-Analyse zu häufige UE - Husten (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

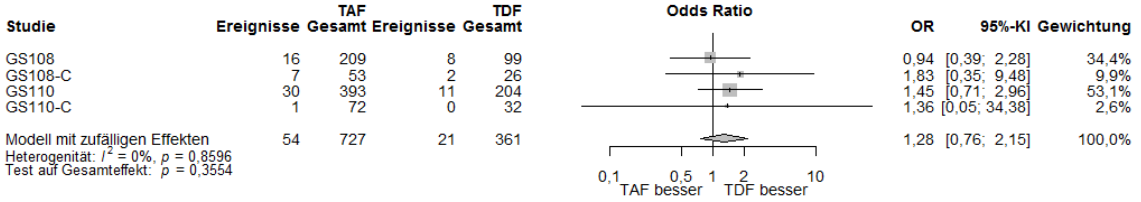


Abbildung 160: Meta-Analyse zu häufige UE - Husten (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Husten (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,8012, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,30 [0,79; 2,13], p=0,3095). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Schmerzen im Oropharynx (PT)

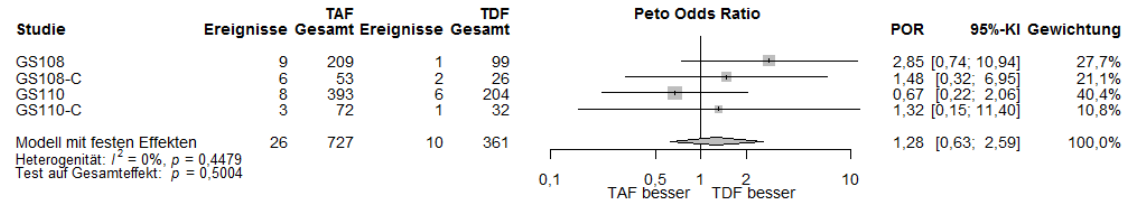


Abbildung 161: Meta-Analyse zu häufige UE - Schmerzen im Oropharynx (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

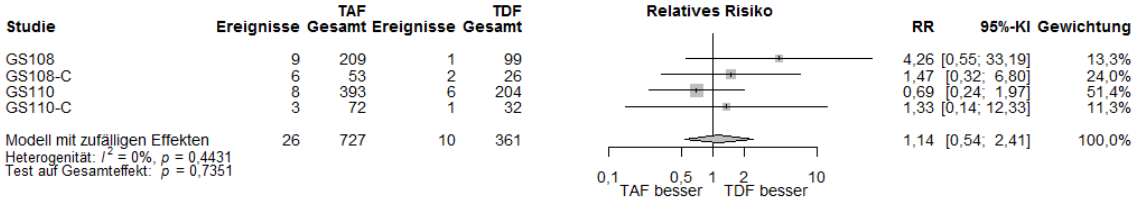


Abbildung 162: Meta-Analyse zu häufige UE - Schmerzen im Oropharynx (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

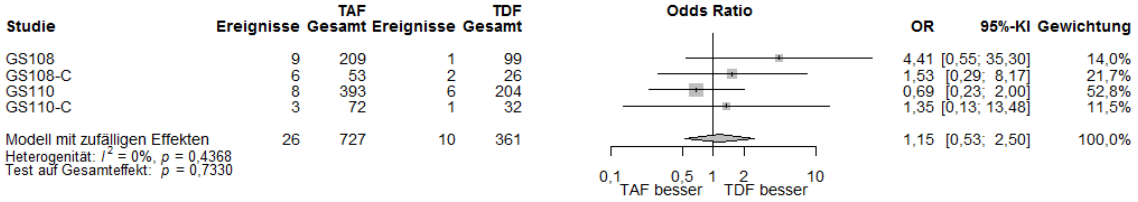


Abbildung 163: Meta-Analyse zu häufige UE - Schmerzen im Oropharynx (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Schmerzen im Oropharynx (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,4479, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,28 [0,63; 2,59], p=0,5004). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)

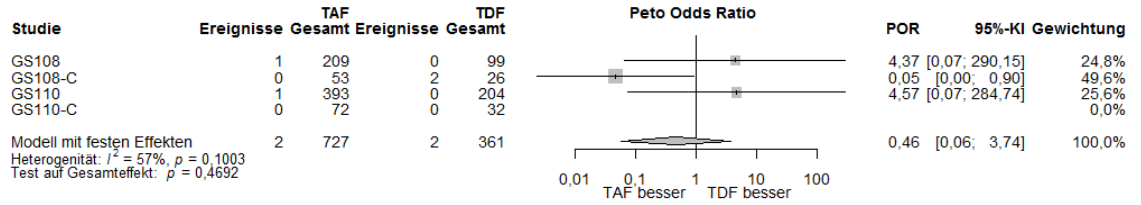


Abbildung 164: Meta-Analyse zu häufige SUE - Leber- und Gallenerkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

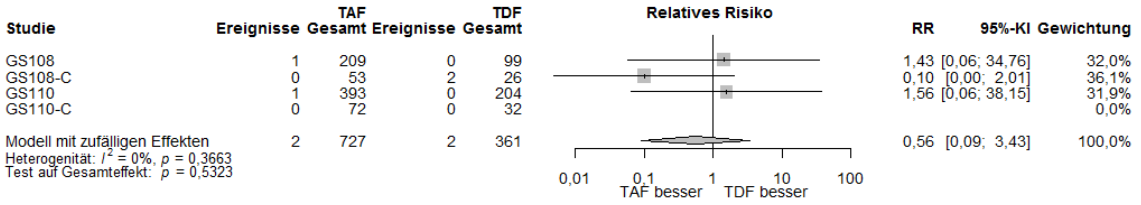


Abbildung 165: Meta-Analyse zu häufige SUE - Leber- und Gallenerkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

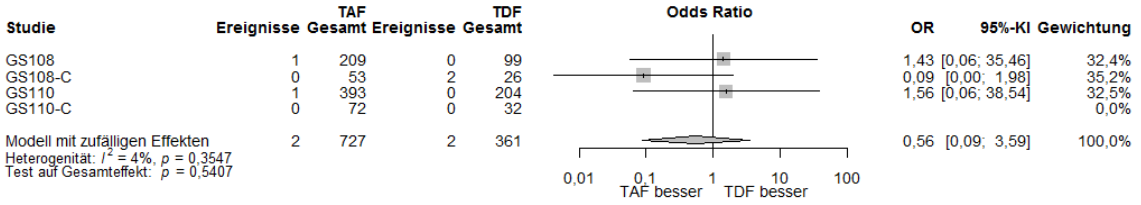


Abbildung 166: Meta-Analyse zu häufige SUE - Leber- und Gallenerkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, häufige SUE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,1003, I^2=57%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied

zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,46 [0,06; 3,74], p=0,4692). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Cholezystitis (PT)

Da nur in einer Studie Ereignisse auftraten, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

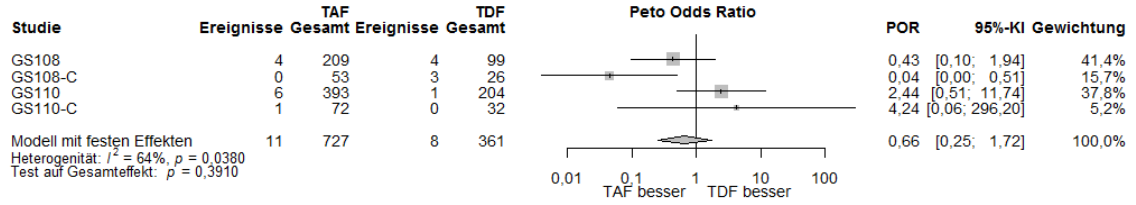


Abbildung 167: Meta-Analyse zu häufige SUE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

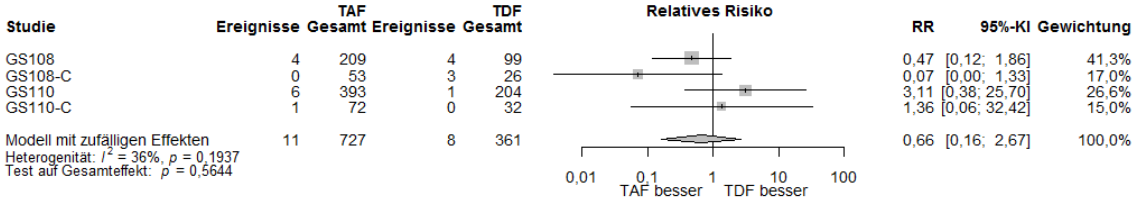


Abbildung 168: Meta-Analyse zu häufige SUE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

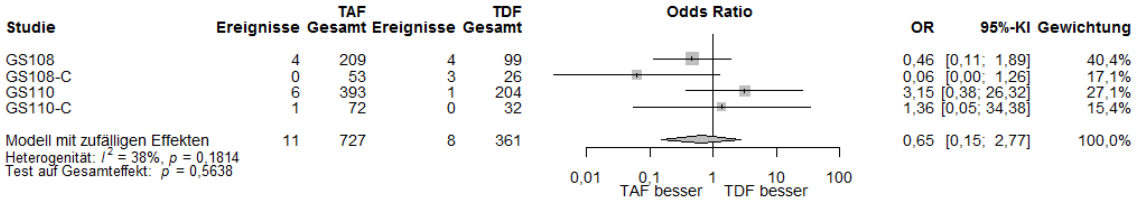


Abbildung 169: Meta-Analyse zu häufige SUE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, häufige SUE)** zeigt – bei heterogener Datenlage (p=0,0380, I^2=64%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,66 [0,25; 1,72], p=0,3910). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Zellulitis (PT)

Da nur in einer Studie Ereignisse auftraten, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Pneumonie (PT)

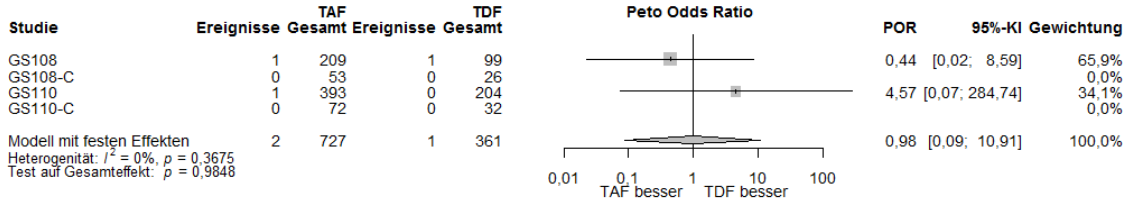


Abbildung 170: Meta-Analyse zu häufige SUE - Pneumonie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

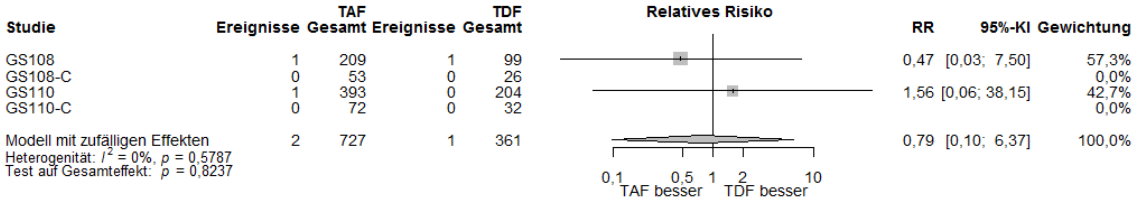


Abbildung 171: Meta-Analyse zu häufige SUE - Pneumonie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

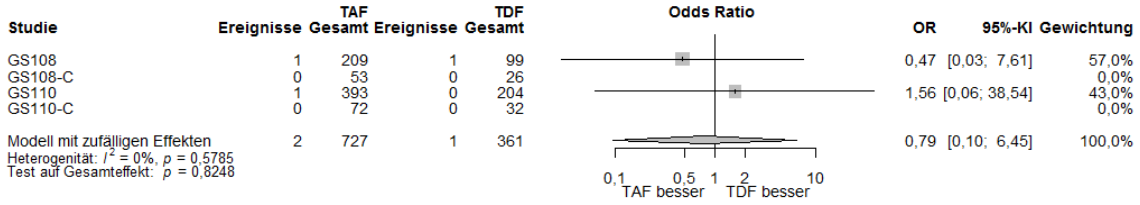


Abbildung 172: Meta-Analyse zu häufige SUE - Pneumonie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Pneumonie (PT, häufige SUE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,3675, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,98 [0,09; 10,91], p=0,9848). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Untersuchungen (SOC)

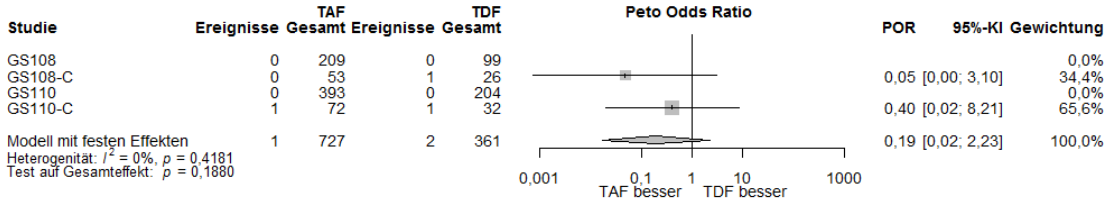


Abbildung 173: Meta-Analyse zu häufige SUE - Untersuchungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

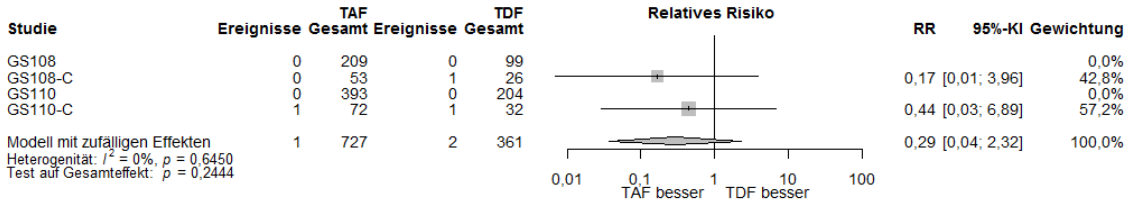


Abbildung 174: Meta-Analyse zu häufige SUE - Untersuchungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

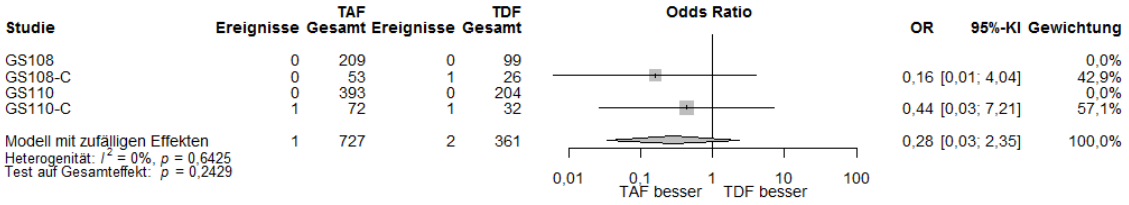


Abbildung 175: Meta-Analyse zu häufige SUE - Untersuchungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Untersuchungen (SOC, häufige SUE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,4181, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,19 [0,02; 2,23], p=0,1880). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

<u>Alaninaminotransferase erhöht (PT)</u>

Da nur in einer Studie Ereignisse auftraten, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)

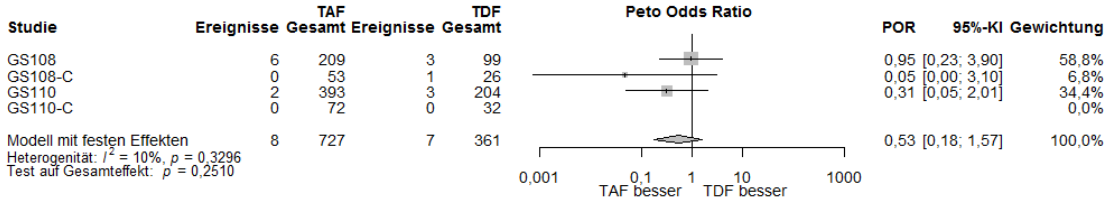


Abbildung 176: Meta-Analyse zu häufige SUE - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

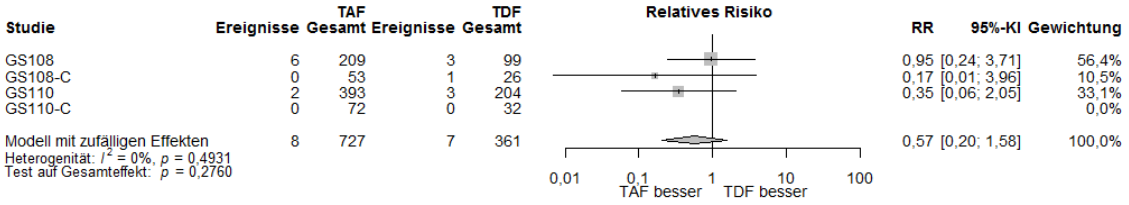


Abbildung 177: Meta-Analyse zu häufige SUE - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

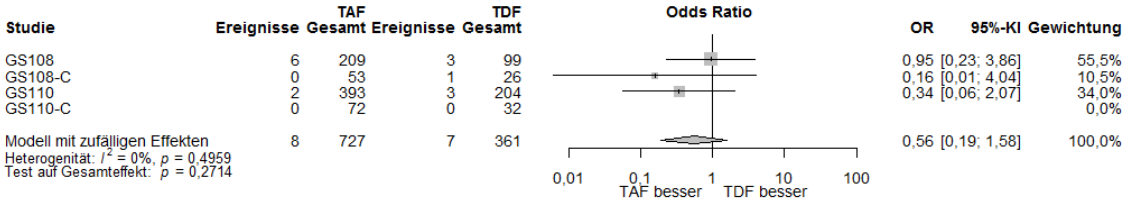


Abbildung 178: Meta-Analyse zu häufige SUE - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, häufige SUE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,3296, I^2=10%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,53 [0,18; 1,57], p=0,2510). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

<u>Hepatozelluläres Karzinom (PT)</u>

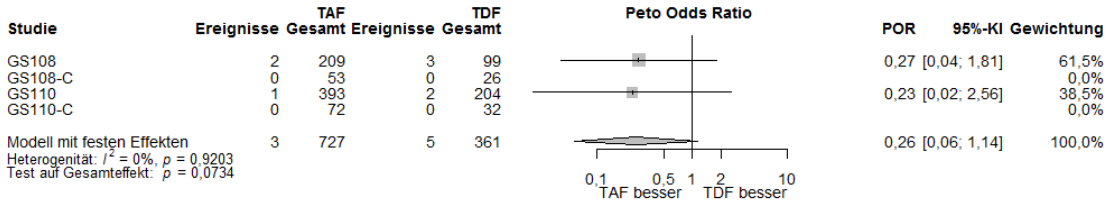


Abbildung 179: Meta-Analyse zu häufige SUE - Hepatozelluläres Karzinom (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

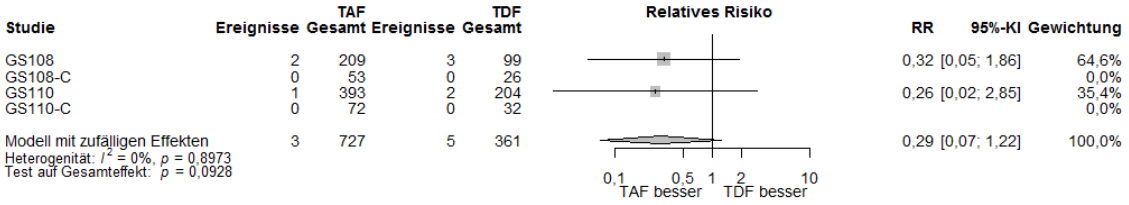


Abbildung 180: Meta-Analyse zu häufige SUE - Hepatozelluläres Karzinom (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

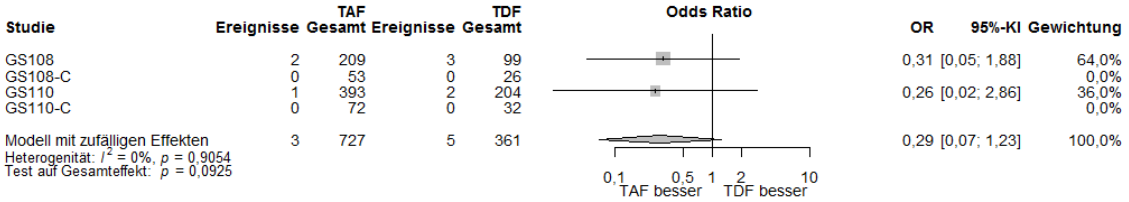


Abbildung 181: Meta-Analyse zu häufige SUE - Hepatozelluläres Karzinom (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Hepatozelluläres Karzinom (PT, häufige SUE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,9203, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,26 [0,06; 1,14], p=0,0734). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Häufige unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

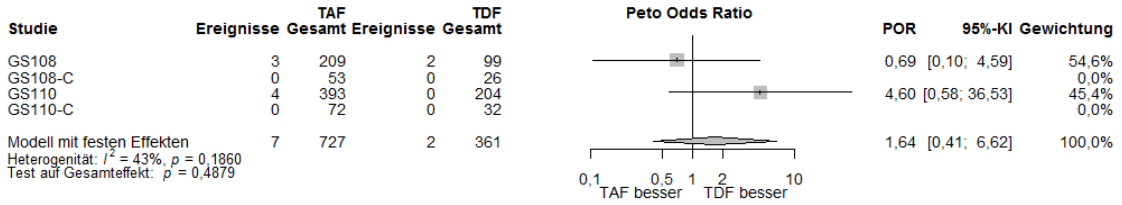


Abbildung 182: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

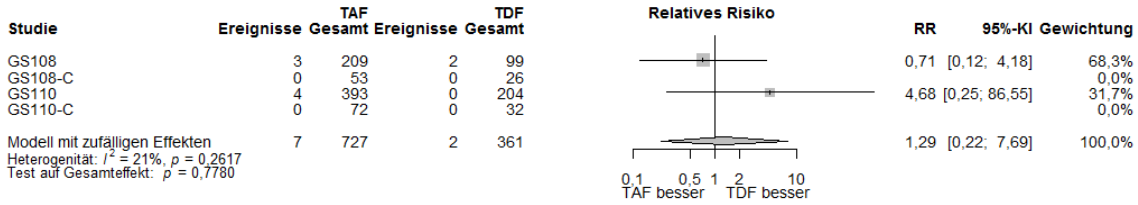


Abbildung 183: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

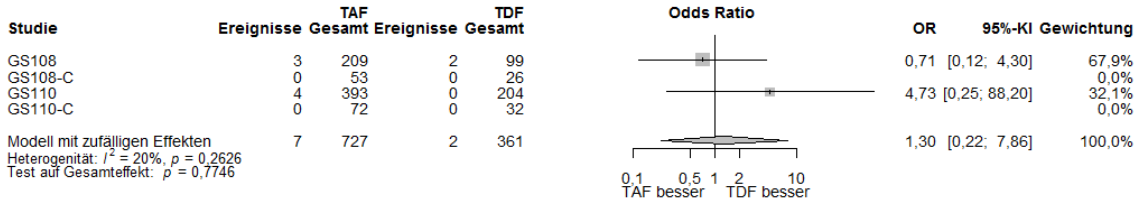


Abbildung 184: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, häufige UE Grad 3-4)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,1860, I^2=43%) – keinen statistisch

signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,64 [0,41; 6,62], p=0,4879). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Pneumonie (PT)

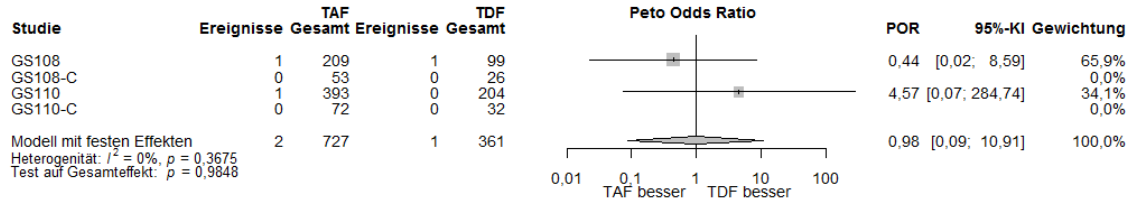


Abbildung 185: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Pneumonie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

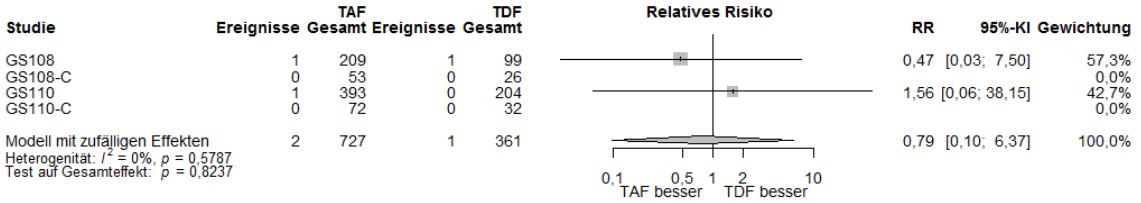


Abbildung 186: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Pneumonie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

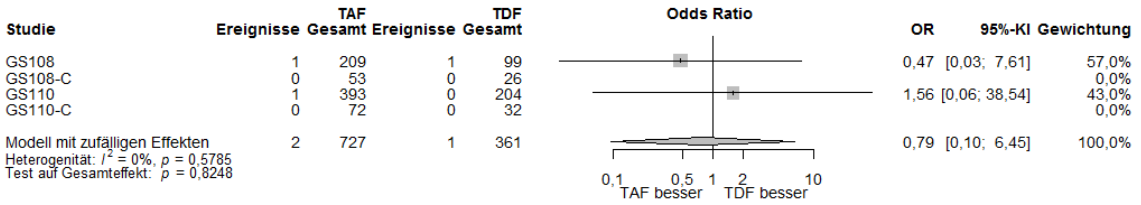


Abbildung 187: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Pneumonie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Pneumonie (PT, häufige UE Grad 3-4)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,3675, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den

Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,98 [0,09; 10,91], p=0,9848). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Untersuchungen (SOC)

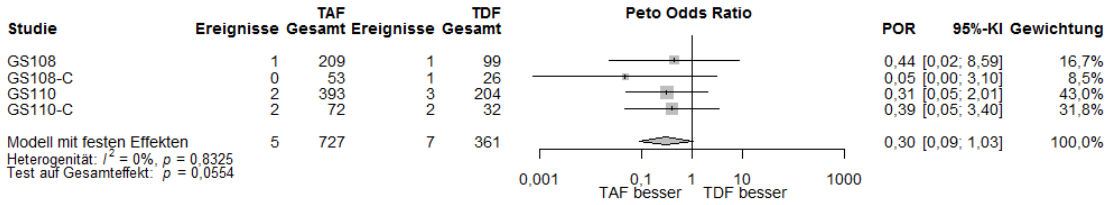


Abbildung 188: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Untersuchungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

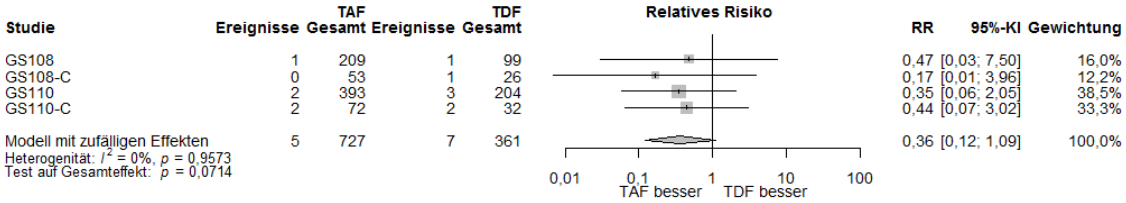


Abbildung 189: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Untersuchungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

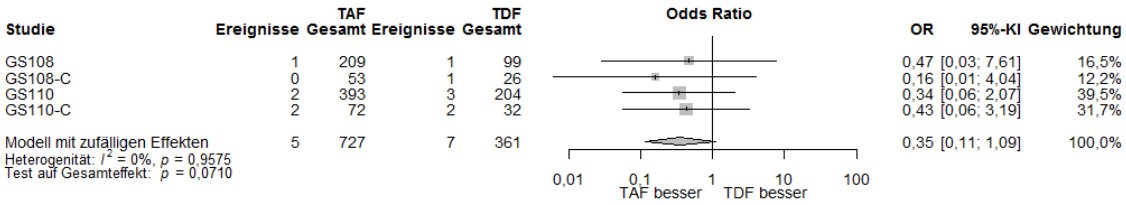


Abbildung 190: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Untersuchungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Untersuchungen (SOC, häufige UE Grad 3-4)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,8325, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den

Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,30 [0,09; 1,03], p=0,0554). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

<u>Alaninaminotransferase erhöht (PT)</u>

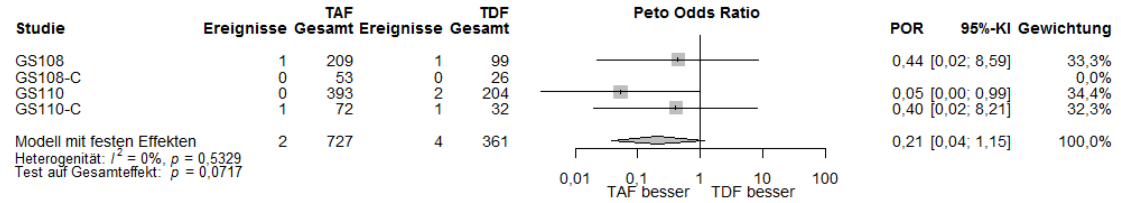


Abbildung 191: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Alaninaminotransferase erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

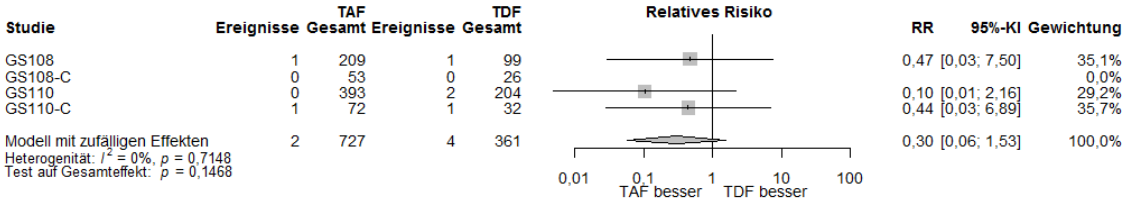


Abbildung 192: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Alaninaminotransferase erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

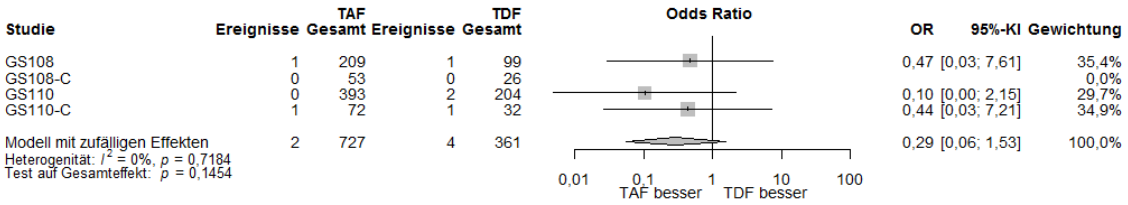


Abbildung 193: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Alaninaminotransferase erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Alaninaminotransferase erhöht (PT, häufige UE Grad 3-4)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,5329, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied

zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,21 [0,04; 1,15], p=0,0717). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Aspartataminotransferase erhöht (PT)

Da nur in einer Studie Ereignisse auftraten, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)

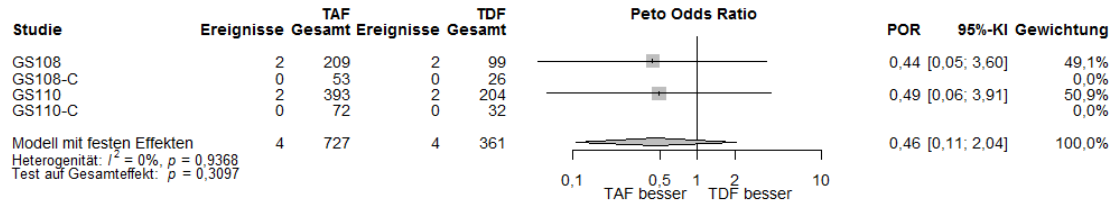


Abbildung 194: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

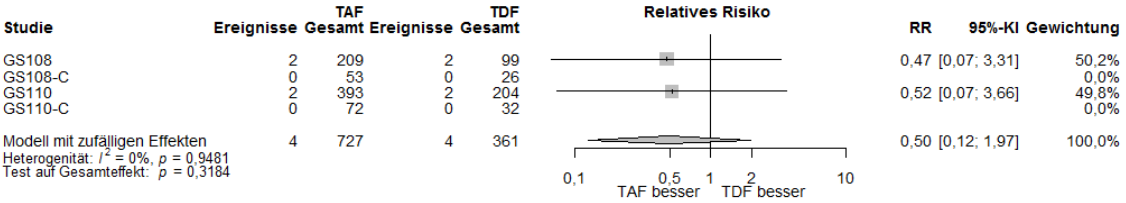


Abbildung 195: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

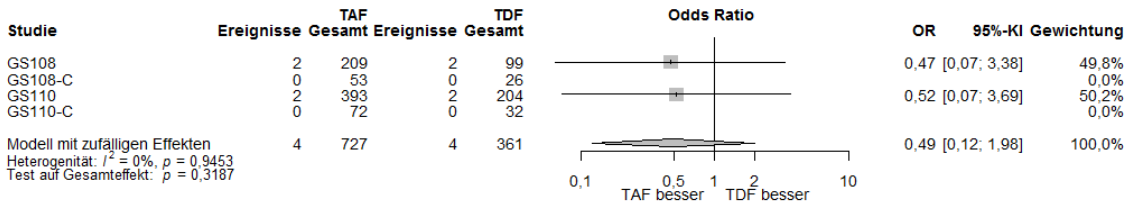


Abbildung 196: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, häufige UE Grad 3-4)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,9368, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,46 [0,11; 1,92], p=0,3097). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

<u>Hepatozelluläres Karzinom (PT)</u>

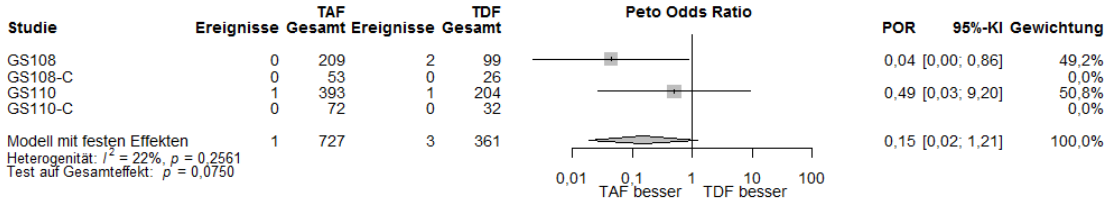


Abbildung 197: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Hepatozelluläres Karzinom (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

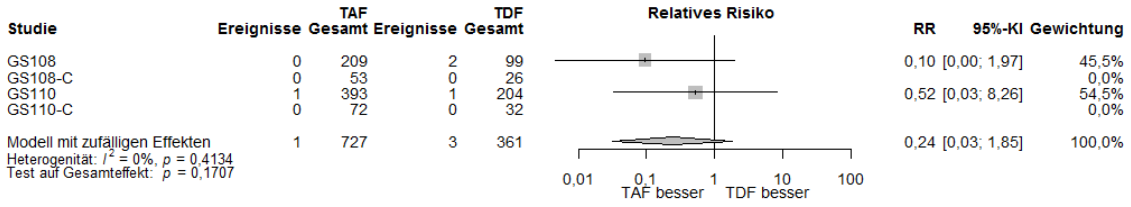


Abbildung 198: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Hepatozelluläres Karzinom (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

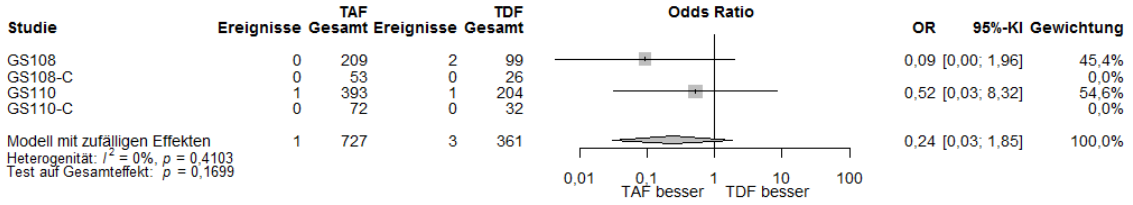


Abbildung 199: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Hepatozelluläres Karzinom (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Hepatozelluläres Karzinom (PT, häufige UE Grad 3-4)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,2561, I^2=22%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,15 [0,02; 1,21], p=0,0750). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Häufige Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)

Da nur in einer Studie Ereignisse auftraten, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

<u>Hepatozelluläres Karzinom (PT)</u>

Da nur in einer Studie Ereignisse auftraten, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Nierenerkrankungen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

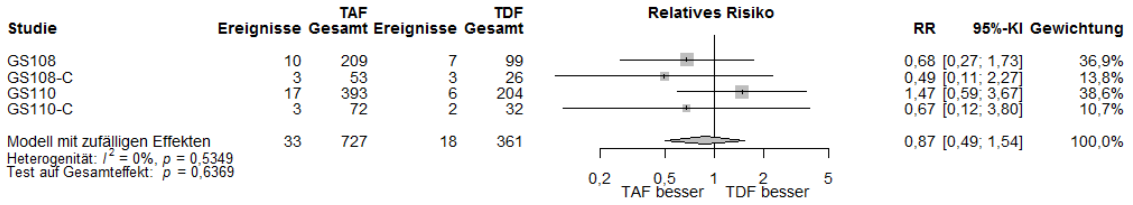


Abbildung 200: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

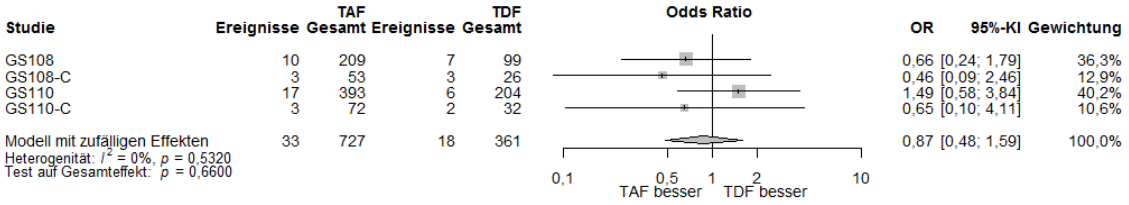


Abbildung 201: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,5349, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,87 [0,49; 1,54], p=0,6369). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)

Da nur in einer Studie Ereignisse auftraten, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Nierenfunktionsstörungen

<u>Veränderung $eGFR_{CG}$</u>

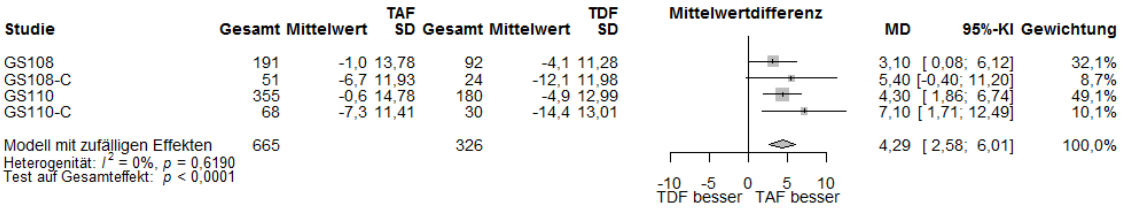


Abbildung 202: Meta-Analyse zu Veränderung $eGFR_{CG}$ aus RCT; TAF vs. TDF (MD, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung $eGFR_{CG}$** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,6190, I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 4,29 [2,58; 6,01], p<0,0001).

Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$

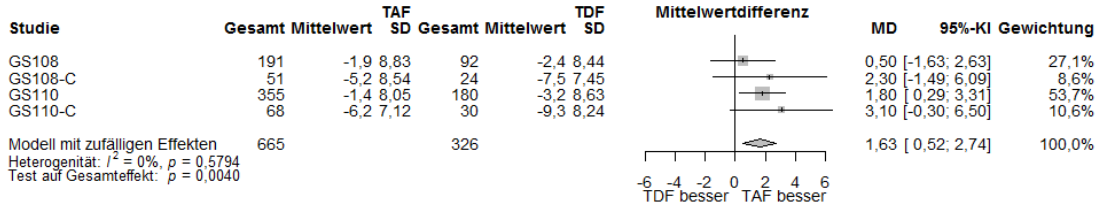


Abbildung 203: Meta-Analyse zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ aus RCT; TAF vs. TDF (MD, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,5794, I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 1,63 [0,52; 2,74], p=0,0040).

Strukturelle Nierenschädigung

Veränderung UPCR

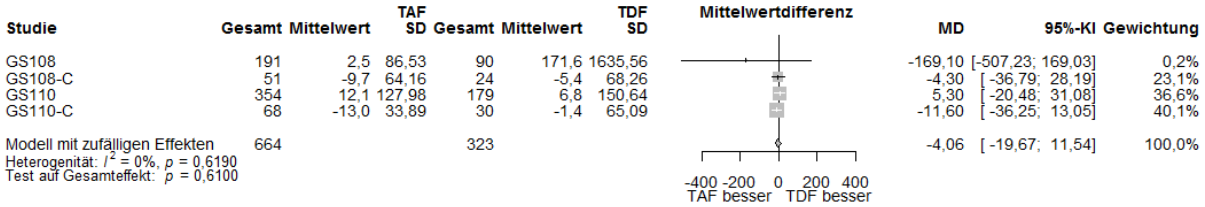


Abbildung 204: Meta-Analyse zu Veränderung UPCR aus RCT; TAF vs. TDF (MD, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung UPCR** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,6190, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -4,06 [-19,67; 11,54], p=0,6100).

Veränderung UACR

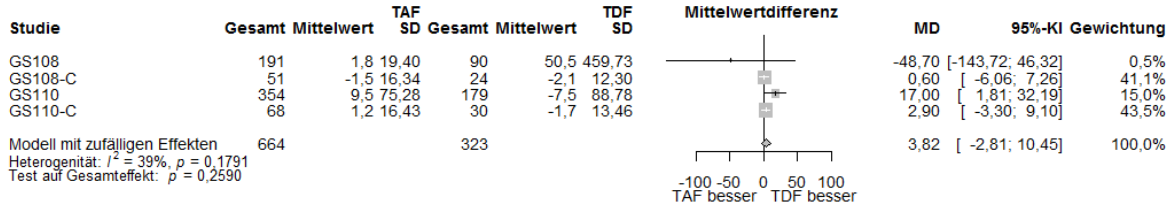


Abbildung 205: Meta-Analyse zu Veränderung UACR aus RCT; TAF vs. TDF (MD, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung UACR** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,1791, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 3,82 [-2,81; 10,45], p=0,2590).

Veränderungen der Knochendichte/Frakturen

Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)

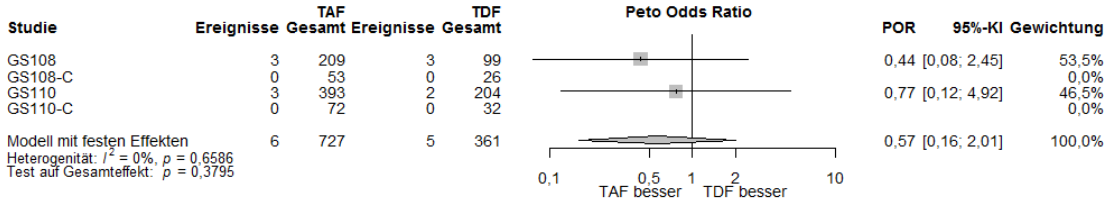


Abbildung 206: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

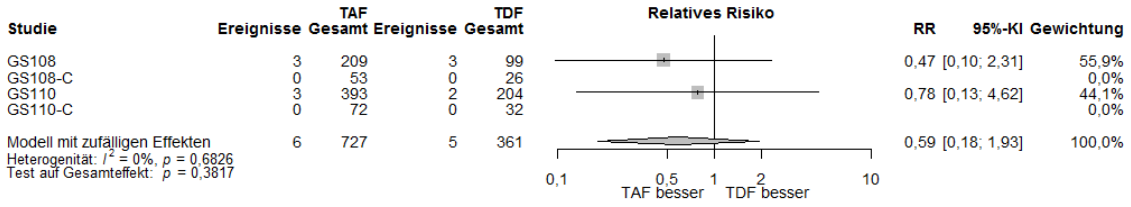


Abbildung 207: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

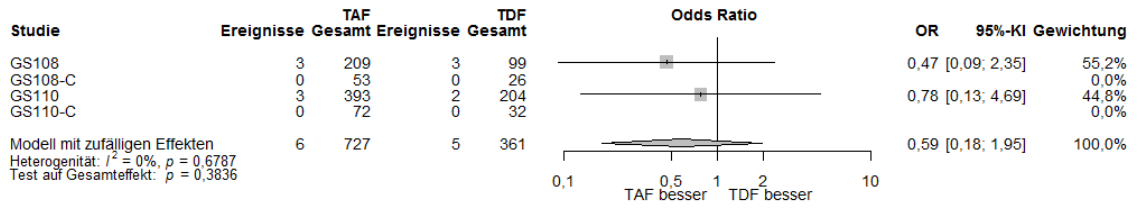


Abbildung 208: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,6586, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,57 [0,16; 2,01], p=0,3795). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Osteoporose (PT)

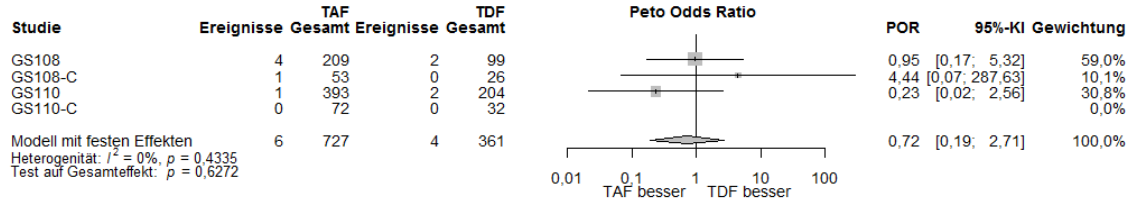


Abbildung 209: Meta-Analyse zu Osteoporose (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

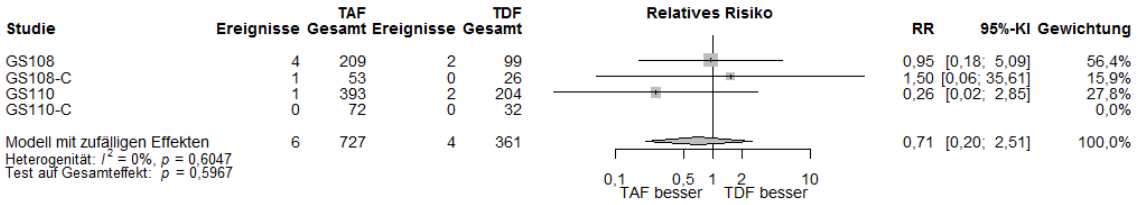


Abbildung 210: Meta-Analyse zu Osteoporose (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

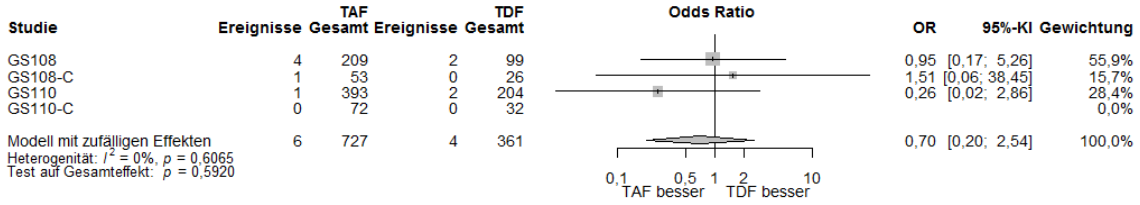


Abbildung 211: Meta-Analyse zu Osteoporose (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Osteoporose (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,4335, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,72 [0,19; 2,71], p=0,6272). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Osteopenie (PT)

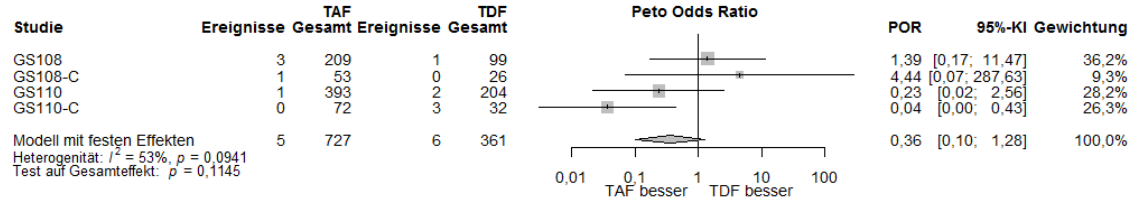


Abbildung 212: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

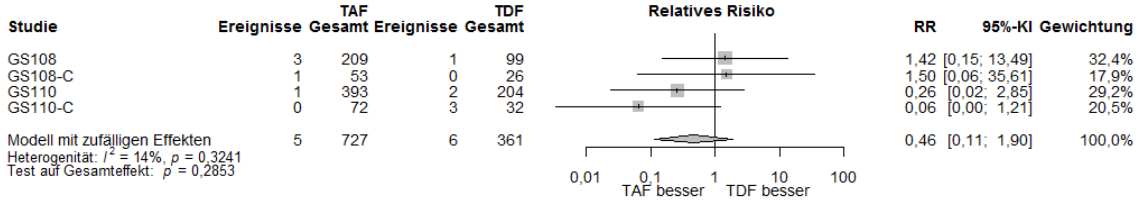


Abbildung 213: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

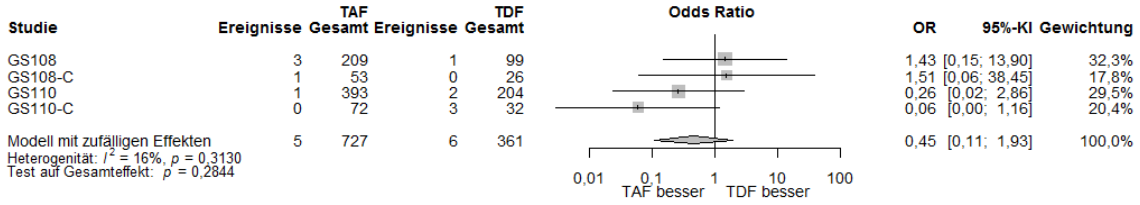


Abbildung 214: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Osteopenie (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,0941, I^2=53%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,36 [0,10; 1,28], p=0,1145). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte

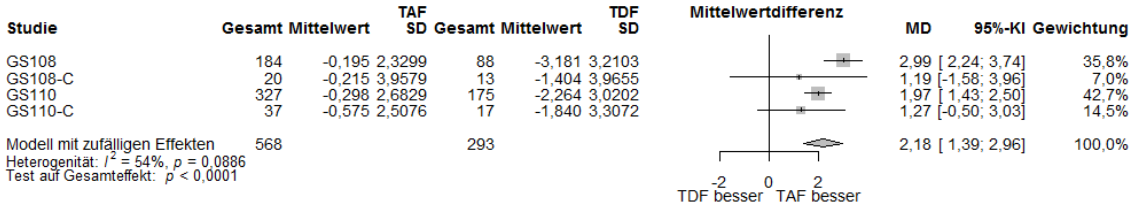


Abbildung 215: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte aus RCT; TAF vs. TDF (MD, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

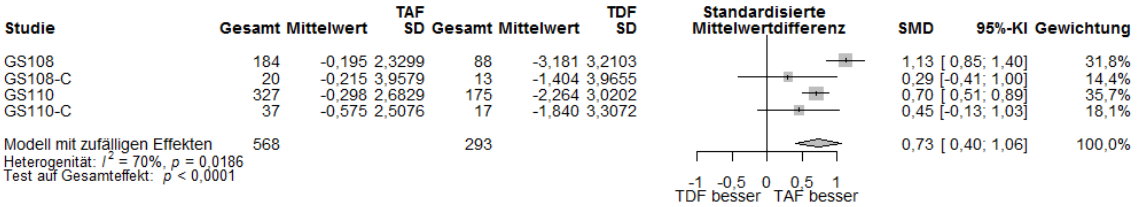


Abbildung 216: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte aus RCT; TAF vs. TDF (SMD, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,0886, I^2=54%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 2,18 [1,39; 2,96], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,73 [0,40; 1,06]). Anhand der SMD zeigt sich, dass dieser Unterschied auch klinisch relevant ist.

Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule

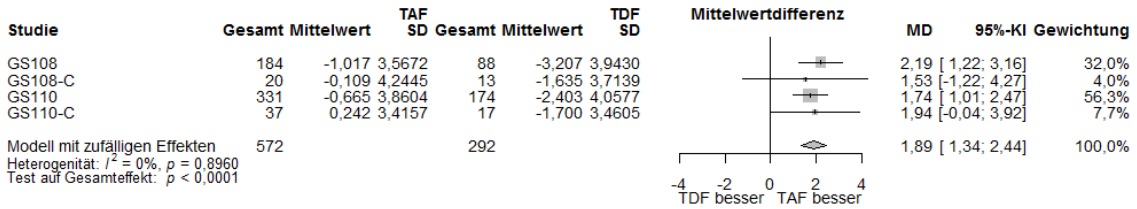


Abbildung 217: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT; TAF vs. TDF (MD, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

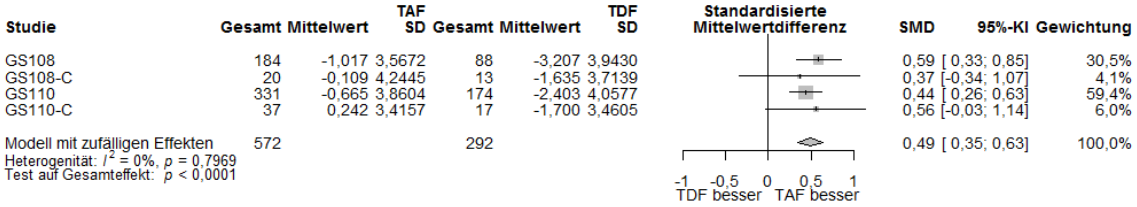


Abbildung 218: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT; TAF vs. TDF (SMD, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,8960, I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 1,89 [1,34; 2,44], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,49 [0,35; 0,63]). Anhand der SMD zeigt sich, dass dieser Unterschied auch klinisch relevant ist.

Lebererkrankungen

Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT)

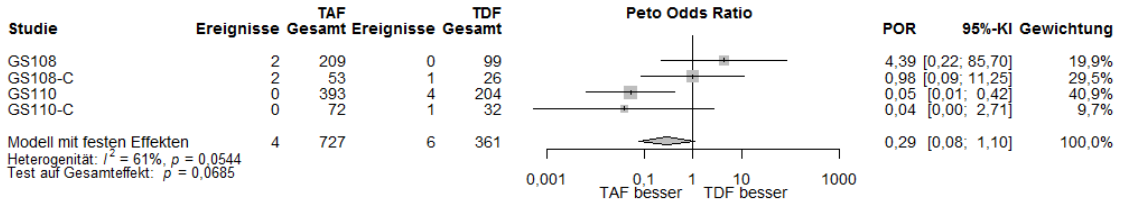


Abbildung 219: Meta-Analyse zu Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

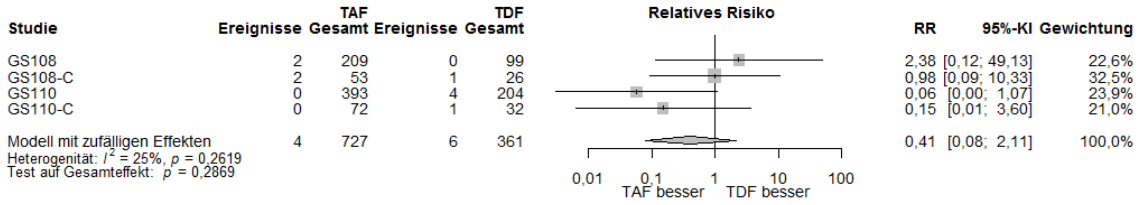


Abbildung 220: Meta-Analyse zu Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

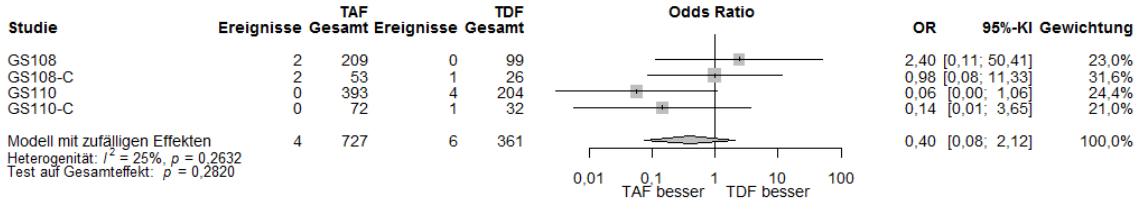


Abbildung 221: Meta-Analyse zu Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,0544, I^2=61%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den

Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,29 [0,08; 1,10], p=0,0685). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Therapieerfahrene Patienten

Mortalität

In keiner der Studien verstarb ein Patient.

Ergänzend: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

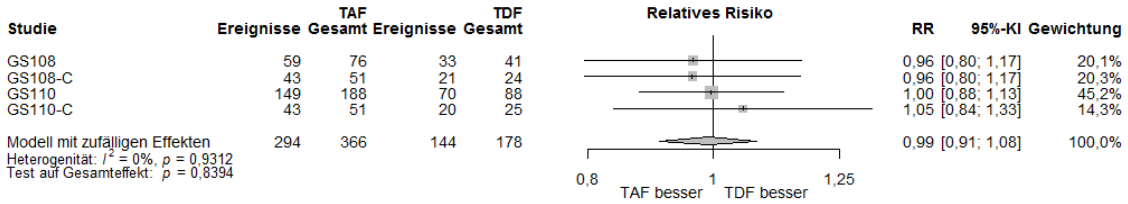


Abbildung 222: Meta-Analyse zu Gesamtrate UE aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

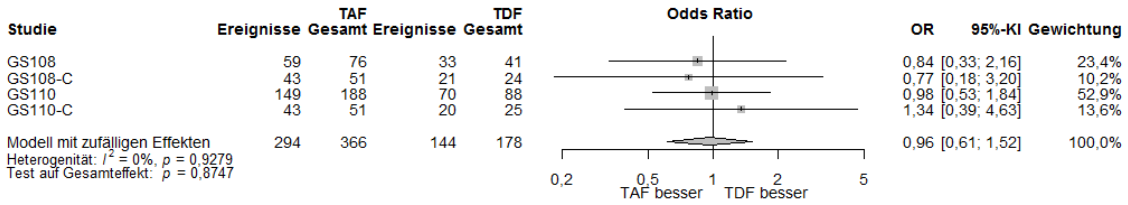


Abbildung 223: Meta-Analyse zu Gesamtrate UE aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Gesamtrate UE** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,9312, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,99 [0,91; 1,08], p=0,8394). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

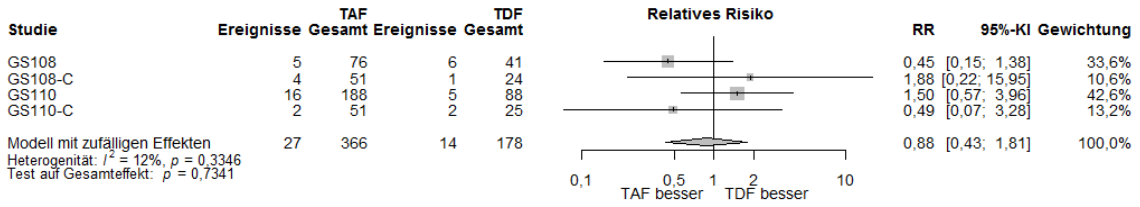


Abbildung 224: Meta-Analyse zu SUE aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

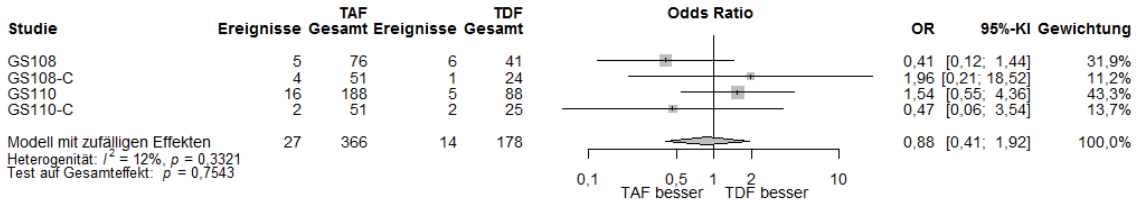


Abbildung 225: Meta-Analyse zu SUE aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **SUE** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,3346, I^2=12%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,88 [0,43; 1,81], p=0,7341). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

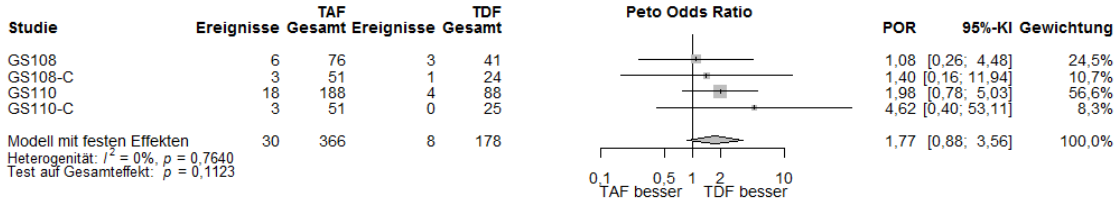


Abbildung 226: Meta-Analyse zu UE Grad 3-4 aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

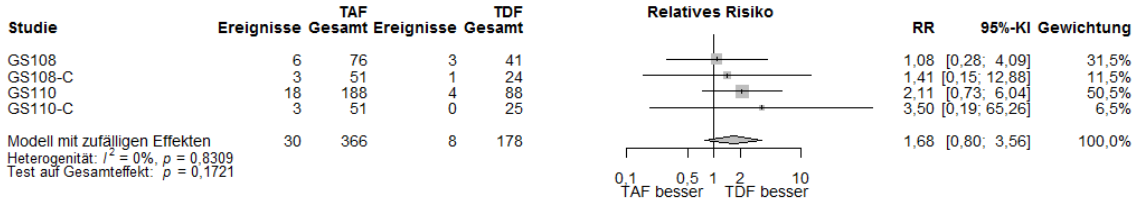


Abbildung 227: Meta-Analyse zu UE Grad 3-4 aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

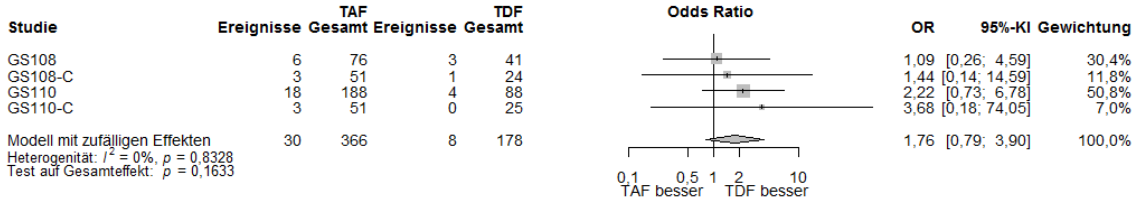


Abbildung 228: Meta-Analyse zu UE Grad 3-4 aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **UE Grad 3-4** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,7640, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,77 [0,88; 3,56], p=0,1123). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

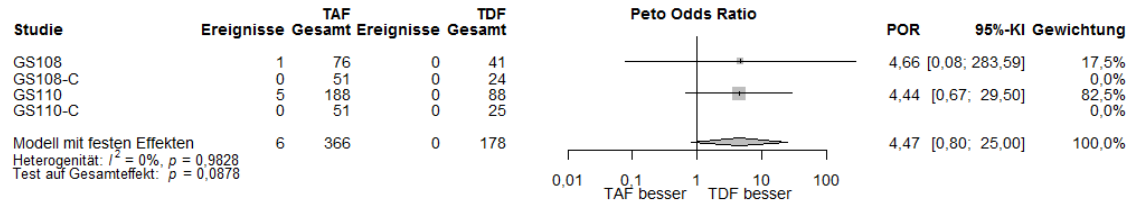


Abbildung 229: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

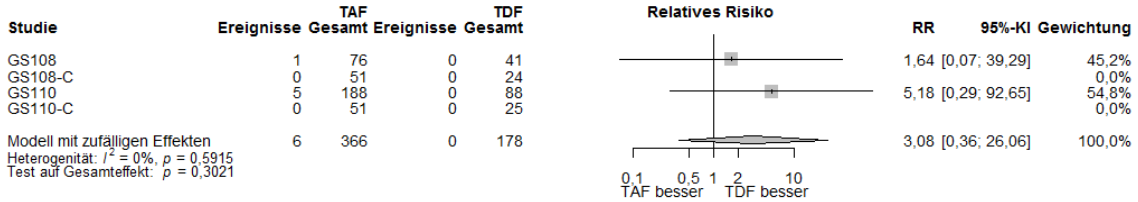


Abbildung 230: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

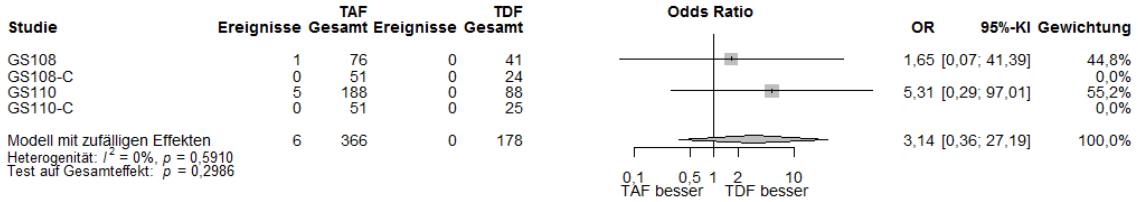


Abbildung 231: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Therapieabbrüche aufgrund von UE** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,9828, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 4,47 [0,80; 25,00], p=0,0878). Das OR und das RR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Häufige unerwünschte Ereignisse

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

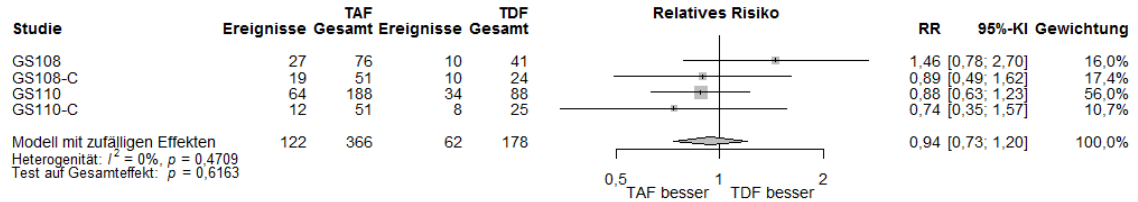


Abbildung 232: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

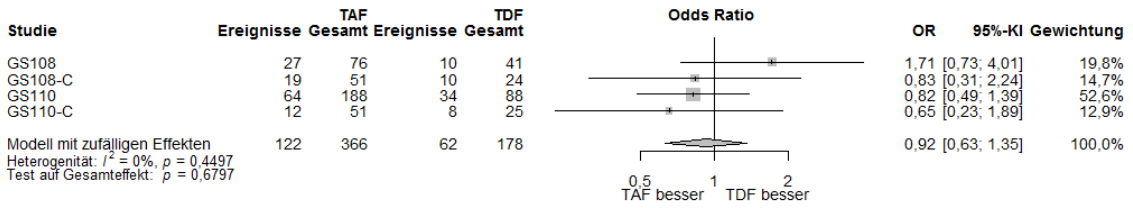


Abbildung 233: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,4709, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,94 [0,73; 1,20], p=0,6163). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

<u>Bauch aufgetrieben (PT)</u>

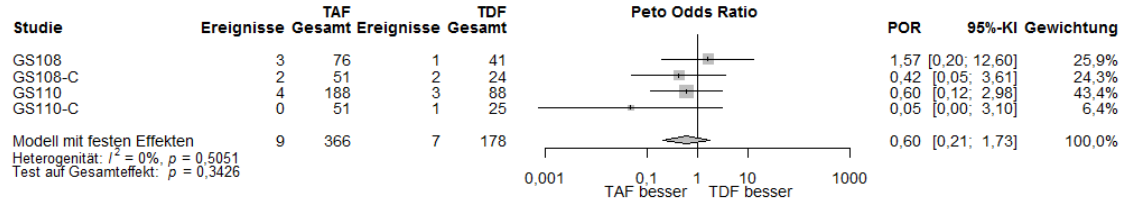


Abbildung 234: Meta-Analyse zu häufige UE - Bauch aufgetrieben (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

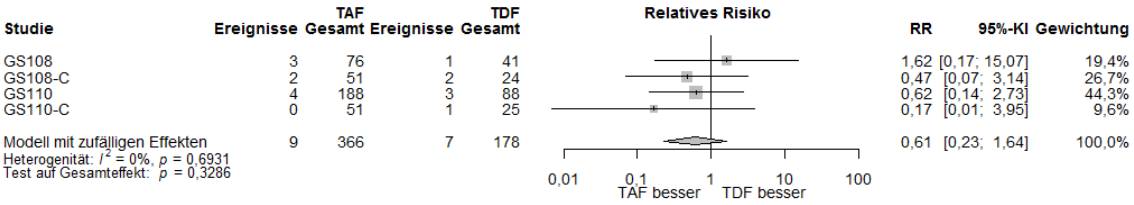


Abbildung 235: Meta-Analyse zu häufige UE - Bauch aufgetrieben (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

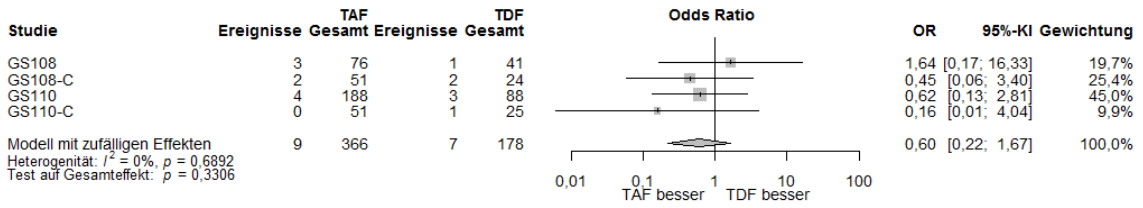


Abbildung 236: Meta-Analyse zu häufige UE - Bauch aufgetrieben (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Bauch aufgetrieben (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,5051, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,60 [0,21; 1,73], p=0,3426). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

<u>Abdominalschmerz (PT)</u>

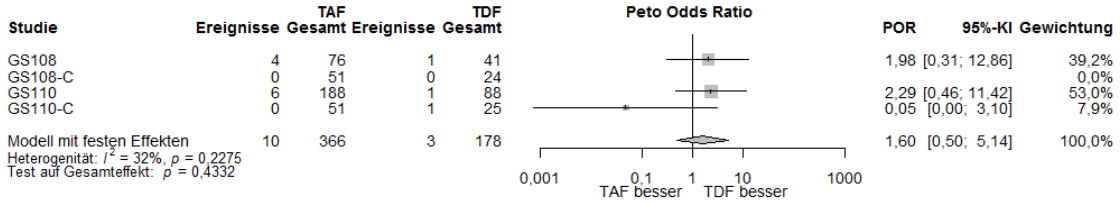


Abbildung 237: Meta-Analyse zu häufige UE - Abdominalschmerz (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

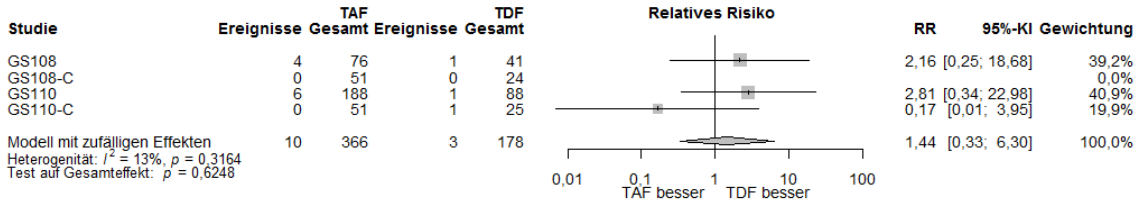


Abbildung 238: Meta-Analyse zu häufige UE - Abdominalschmerz (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

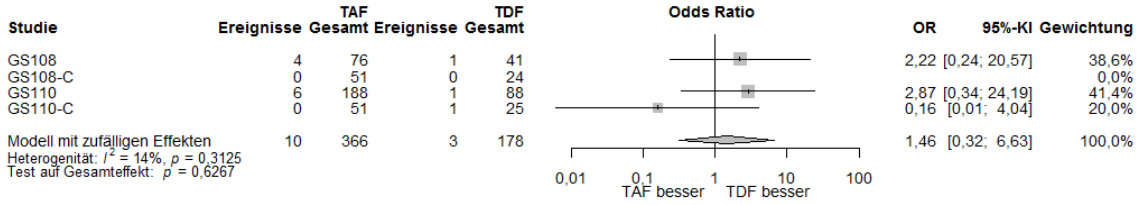


Abbildung 239: Meta-Analyse zu häufige UE - Abdominalschmerz (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Abdominalschmerz (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,2275, I^2=32%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,60 [0,50; 5,14], p=0,4332). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

<u>Schmerzen Oberbauch (PT)</u>

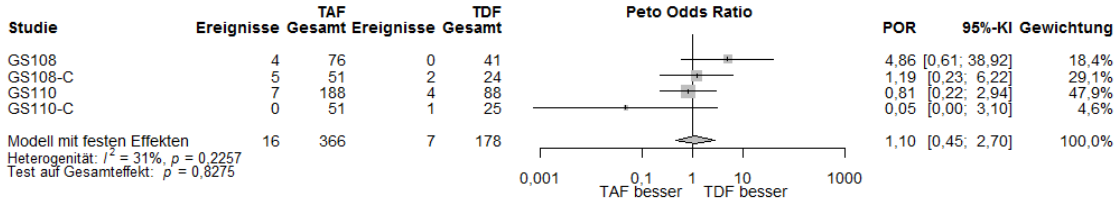


Abbildung 240: Meta-Analyse zu häufige UE - Schmerzen Oberbauch (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

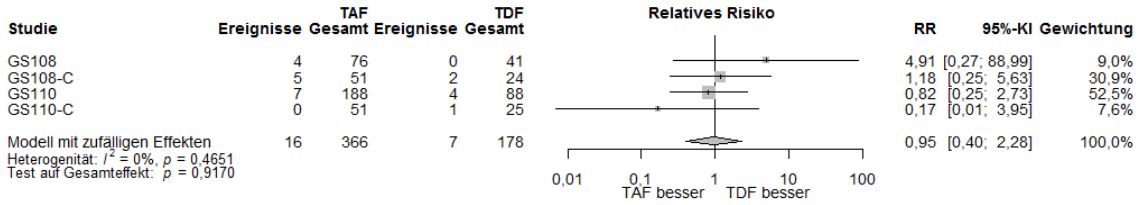


Abbildung 241: Meta-Analyse zu häufige UE - Schmerzen Oberbauch (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

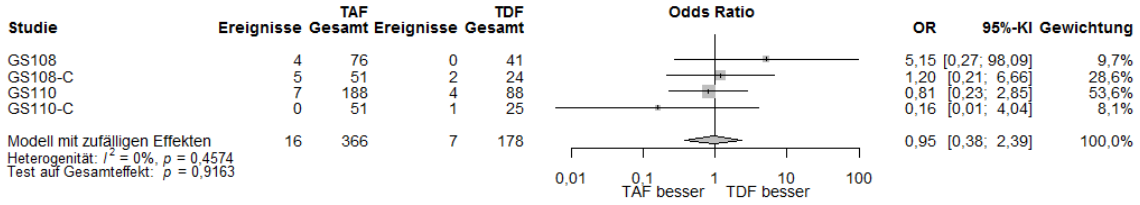


Abbildung 242: Meta-Analyse zu häufige UE - Schmerzen Oberbauch (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Schmerzen Oberbauch (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,2257, I^2=31%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,10 [0,45; 2,70], p=0,8275). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

<u>Chronische Gastritis (PT)</u>

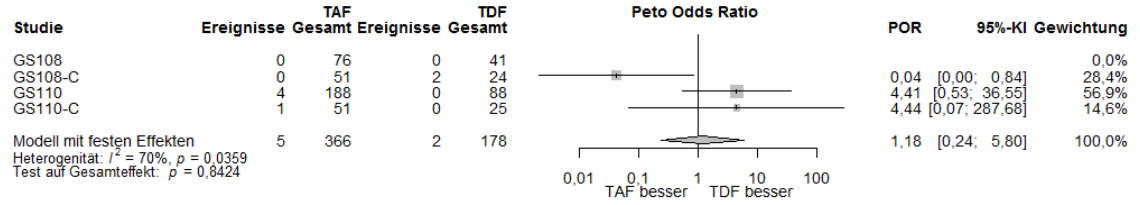


Abbildung 243: Meta-Analyse zu häufige UE - Chronische Gastritis (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

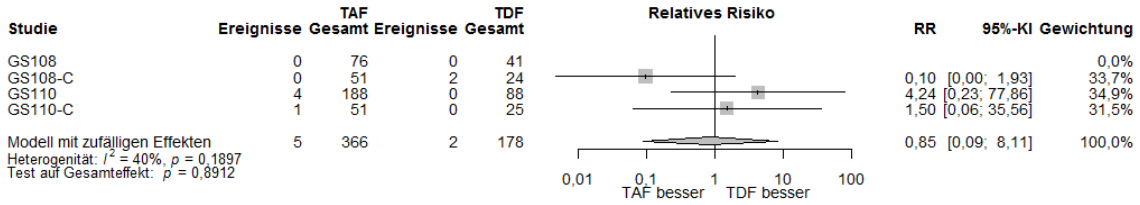


Abbildung 244: Meta-Analyse zu häufige UE - Chronische Gastritis (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

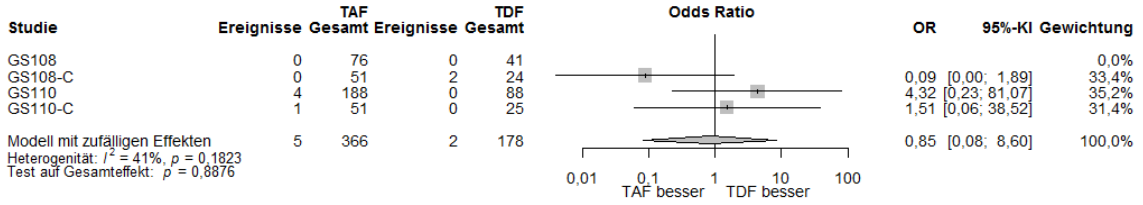


Abbildung 245: Meta-Analyse zu häufige UE - Chronische Gastritis (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Chronische Gastritis (PT, häufige UE)** zeigt – bei heterogener Datenlage (p=0,0359, I^2=70%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,18 [0,24; 5,80], p=0,8424). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

<u>Obstipation (PT)</u>

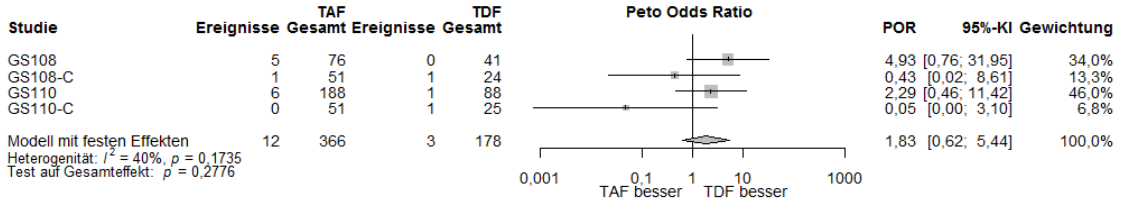


Abbildung 246: Meta-Analyse zu häufige UE - Obstipation (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

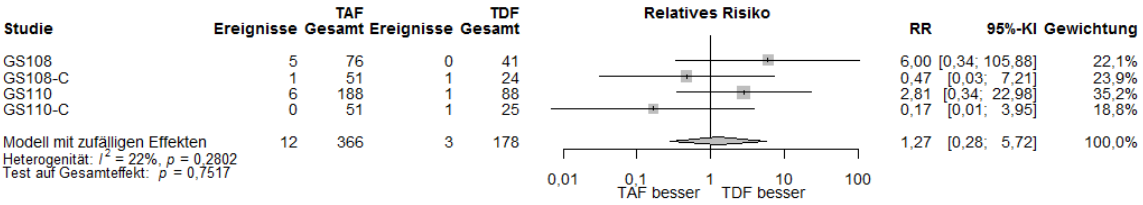


Abbildung 247: Meta-Analyse zu häufige UE - Obstipation (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

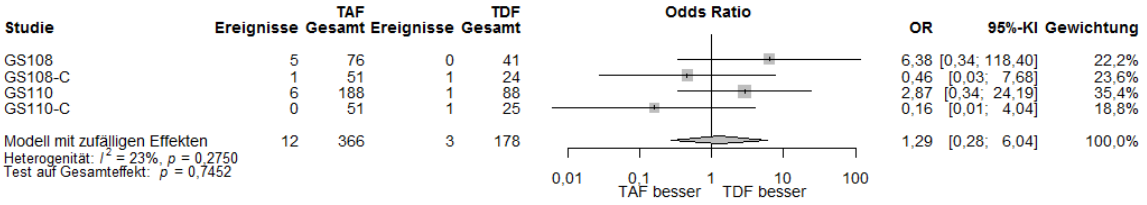


Abbildung 248: Meta-Analyse zu häufige UE - Obstipation (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Obstipation (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,1735, I^2=40%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,83 [0,62; 5,44], p=0,2776). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

<u>Diarrhoe (PT)</u>

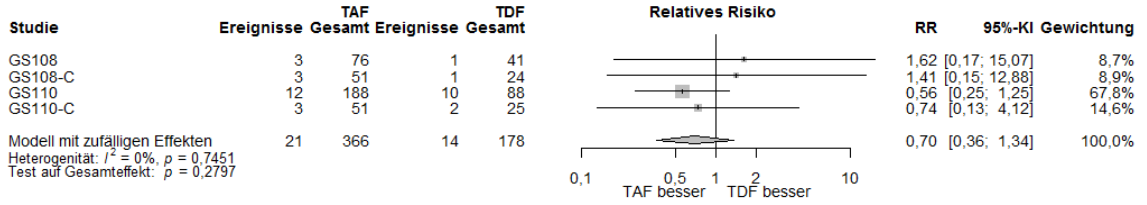


Abbildung 249: Meta-Analyse zu häufige UE - Diarrhoe (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

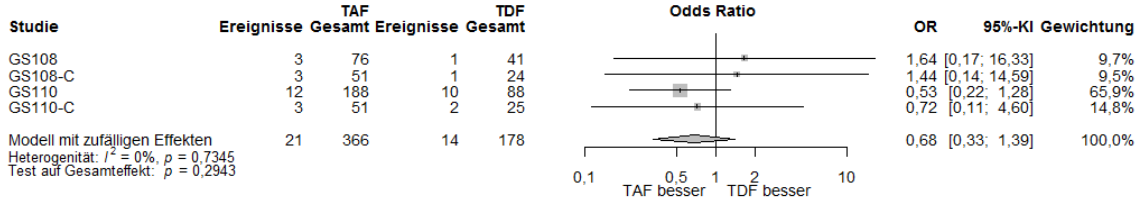


Abbildung 250: Meta-Analyse zu häufige UE - Diarrhoe (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Diarrhoe (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,7451, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,70 [0,36; 1,34], p=0,2797). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

<u>Dyspepsie (PT)</u>

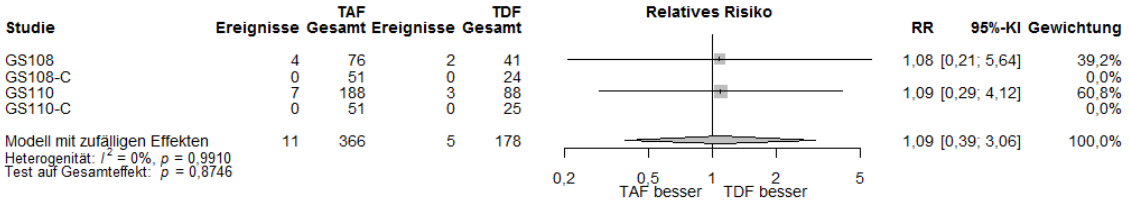


Abbildung 251: Meta-Analyse zu häufige UE - Dyspepsie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

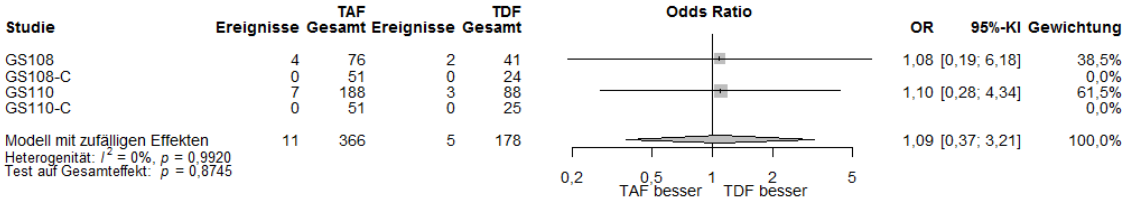


Abbildung 252: Meta-Analyse zu häufige UE - Dyspepsie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Dyspepsie (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,9910, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,09 [0,39; 3,06], p=0,8746). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT)

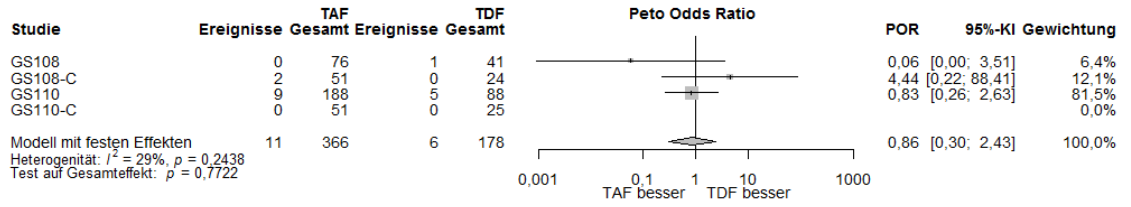


Abbildung 253: Meta-Analyse zu häufige UE - Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

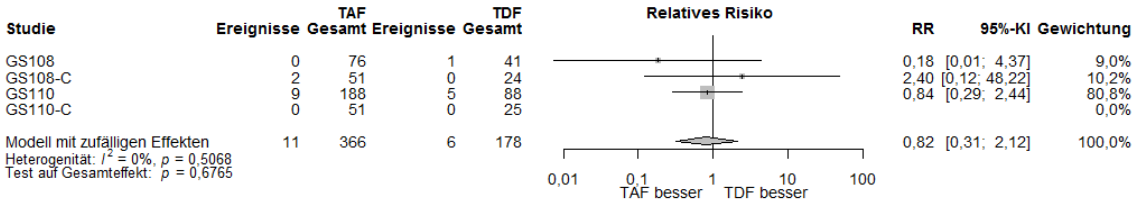


Abbildung 254: Meta-Analyse zu häufige UE - Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

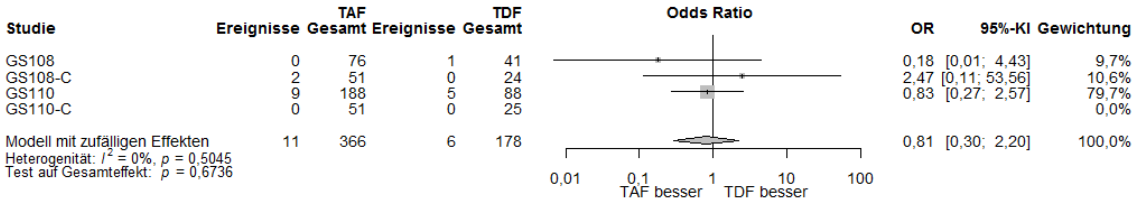


Abbildung 255: Meta-Analyse zu häufige UE - Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,2438, I^2=29%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,86 [0,30; 2,43], p=0,7722). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Übelkeit (PT)

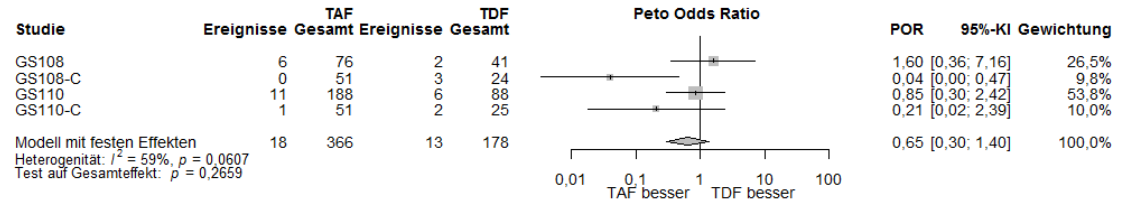


Abbildung 256: Meta-Analyse zu häufige UE - Übelkeit (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

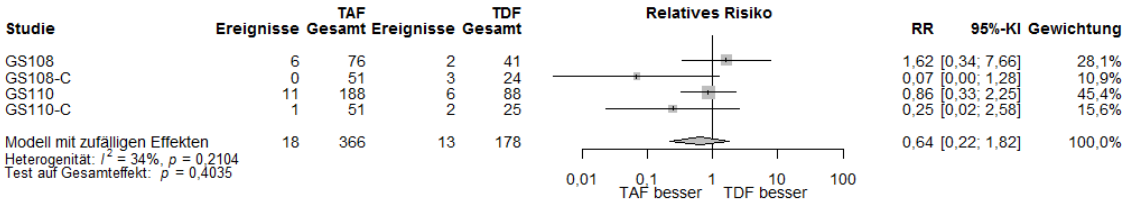


Abbildung 257: Meta-Analyse zu häufige UE - Übelkeit (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

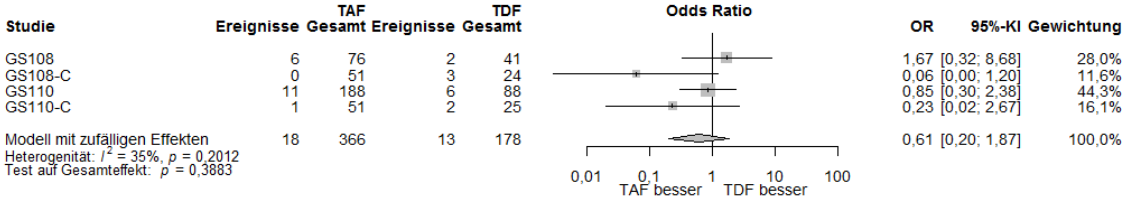


Abbildung 258: Meta-Analyse zu häufige UE - Übelkeit (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Übelkeit (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,0607, I^2=59%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,65 [0,30; 1,40], p=0,2659). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)

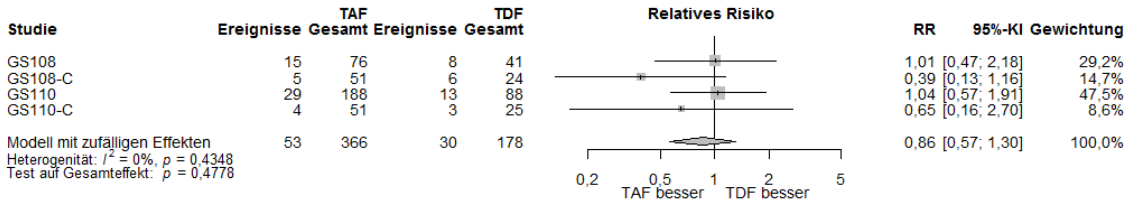


Abbildung 259: Meta-Analyse zu häufige UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

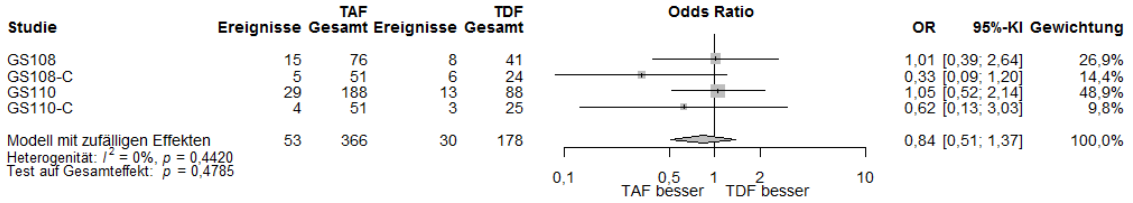


Abbildung 260: Meta-Analyse zu häufige UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,4348, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,86 [0,57; 1,30], p=0,4778). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

Brustkorbbeschwerden (PT)

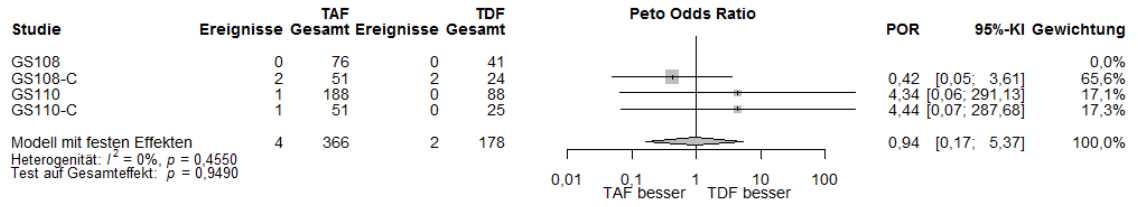


Abbildung 261: Meta-Analyse zu häufige UE - Brustkorbbeschwerden (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

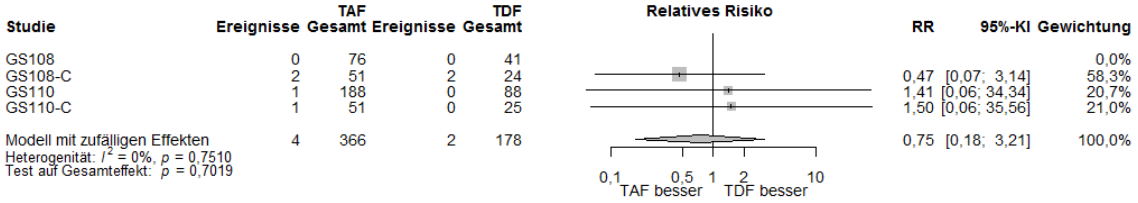


Abbildung 262: Meta-Analyse zu häufige UE - Brustkorbbeschwerden (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

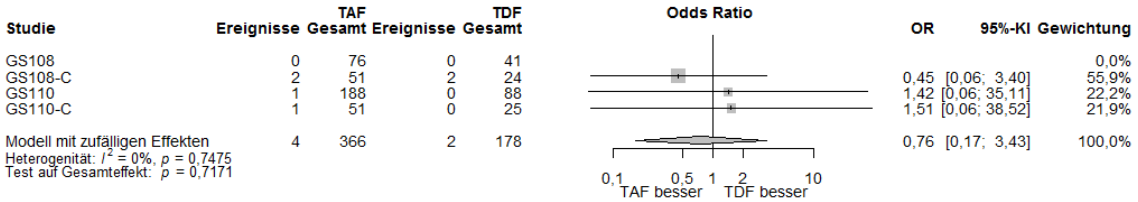


Abbildung 263: Meta-Analyse zu häufige UE - Brustkorbbeschwerden (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Brustkorbbeschwerden (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,4550, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,94 [0,17; 5,37], p=0,9490). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Ermüdung (PT)

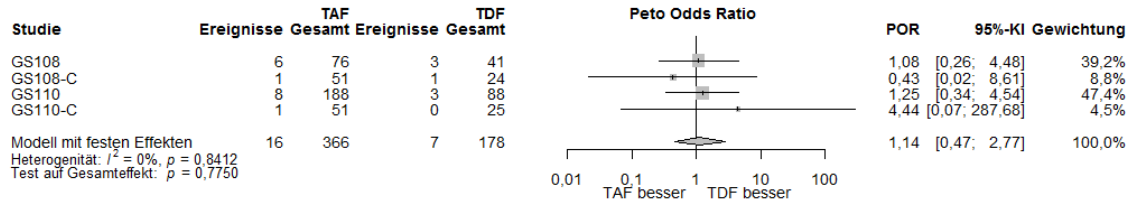


Abbildung 264: Meta-Analyse zu häufige UE - Ermüdung (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

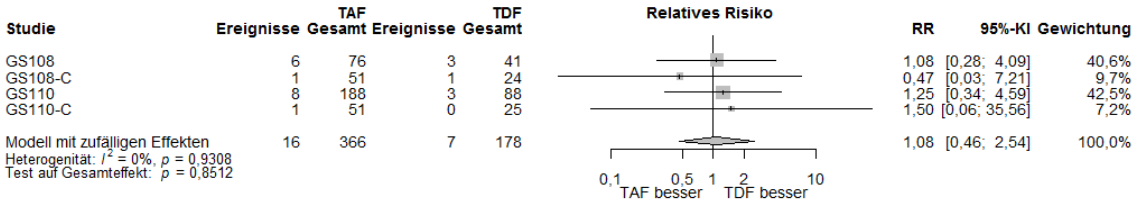


Abbildung 265: Meta-Analyse zu häufige UE - Ermüdung (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

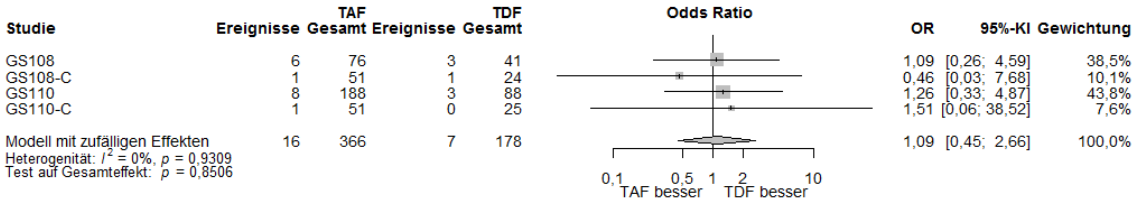


Abbildung 266: Meta-Analyse zu häufige UE - Ermüdung (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Ermüdung (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,8412, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,14 [0,47; 2,77], p=0,7750). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Fieber (PT)

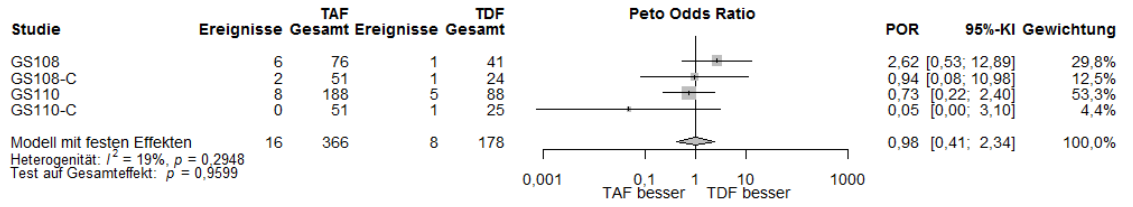


Abbildung 267: Meta-Analyse zu häufige UE - Fieber (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

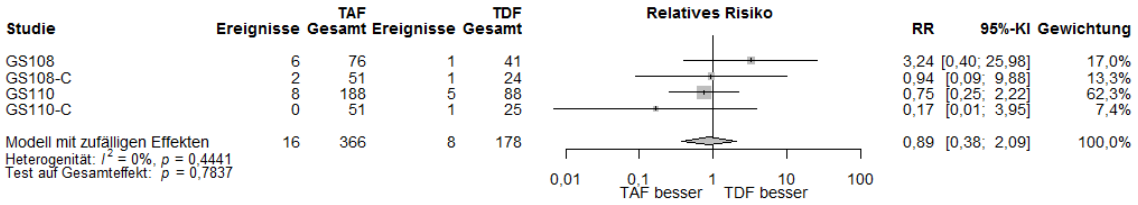


Abbildung 268: Meta-Analyse zu häufige UE - Fieber (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

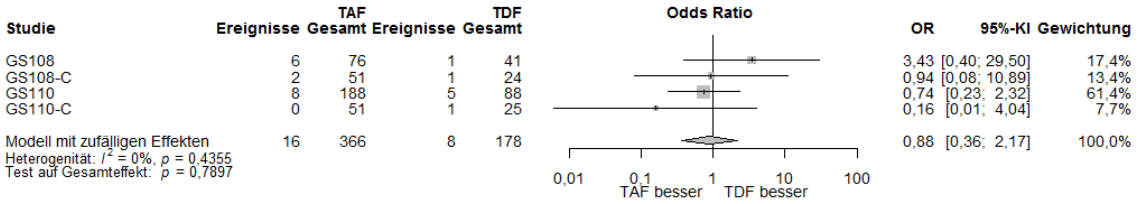


Abbildung 269: Meta-Analyse zu häufige UE - Fieber (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Fieber (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,2948, I^2=19%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,98 [0,41; 2,34], p=0,9599). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

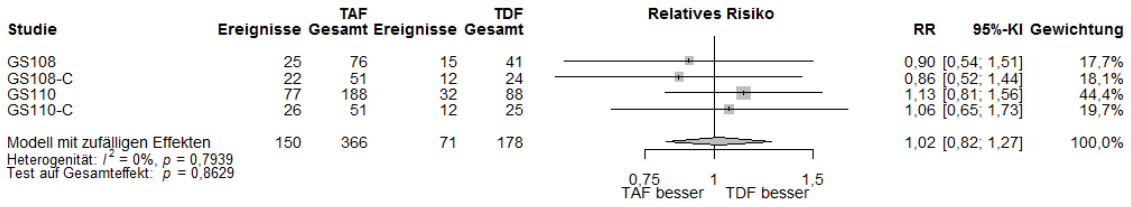


Abbildung 270: Meta-Analyse zu häufige UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

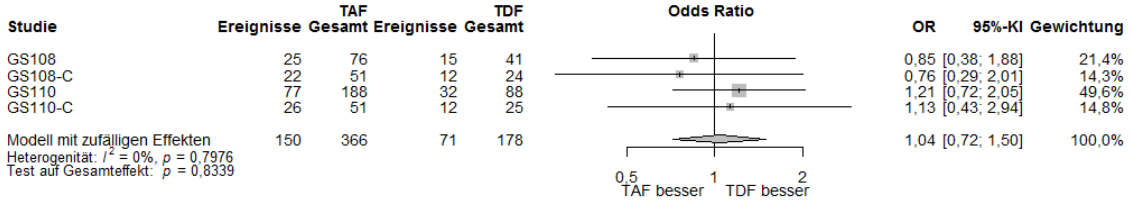


Abbildung 271: Meta-Analyse zu häufige UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,7939, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,02 [0,82; 1,27], p=0,8629). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

<u>Grippe (PT)</u>

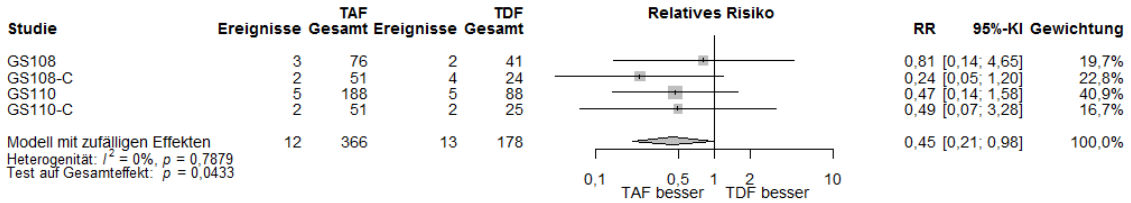


Abbildung 272: Meta-Analyse zu häufige UE - Grippe (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

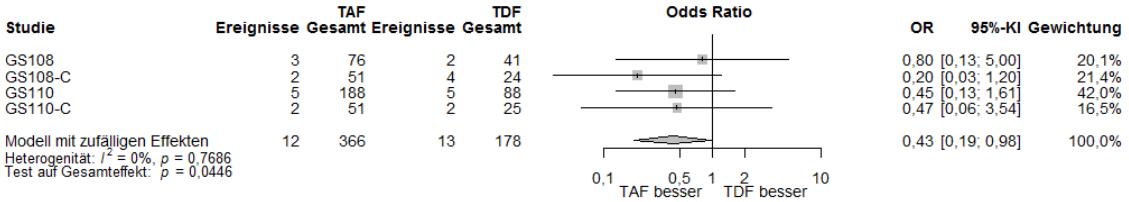


Abbildung 273: Meta-Analyse zu häufige UE - Grippe (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Grippe (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,7879, I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (RR [95%-KI]: 0,45 [0,21; 0,98], p=0,0433). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

<u>Peritonsillarabszess (PT)</u>

Da nur in einer Studie Ereignisse auftraten, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

<u>Infektion der oberen Atemwege (PT)</u>

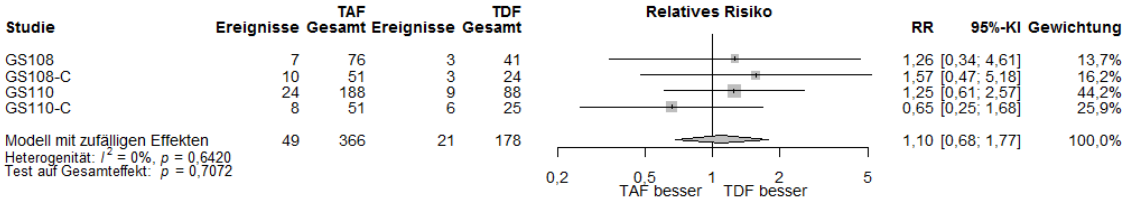


Abbildung 274: Meta-Analyse zu häufige UE - Infektion der oberen Atemwege (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

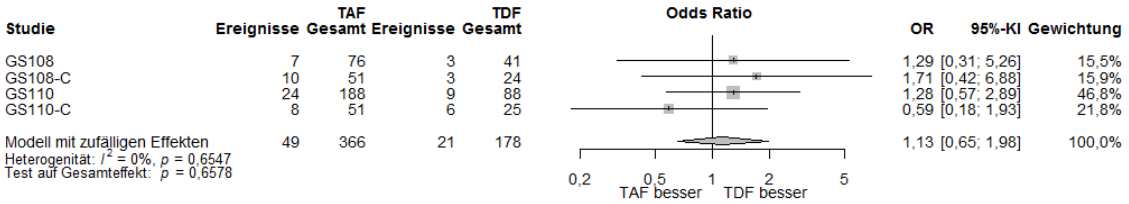


Abbildung 275: Meta-Analyse zu häufige UE - Infektion der oberen Atemwege (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Infektion der oberen Atemwege (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,6420, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,10 [0,68; 1,77], p=0,7072). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

Harnwegsinfektion (PT)

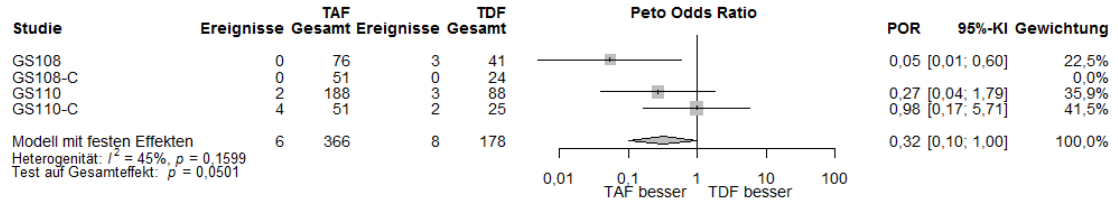


Abbildung 276: Meta-Analyse zu häufige UE - Harnwegsinfektion (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

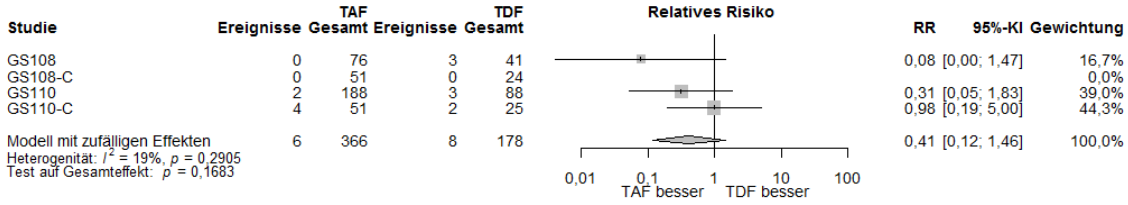


Abbildung 277: Meta-Analyse zu häufige UE - Harnwegsinfektion (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

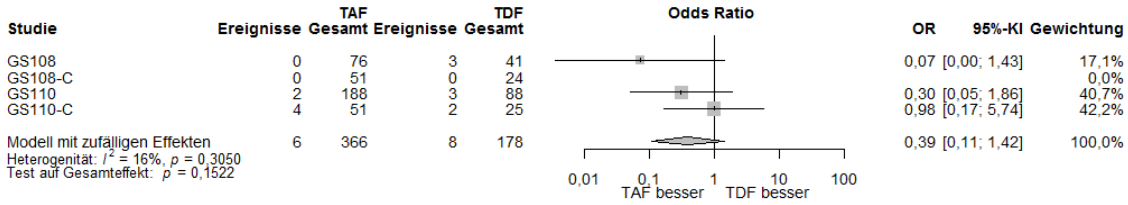


Abbildung 278: Meta-Analyse zu häufige UE - Harnwegsinfektion (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Harnwegsinfektion (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,1599, I^2=45%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,32 [0,10; 1,00], p=0,0501). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Untersuchungen (SOC)

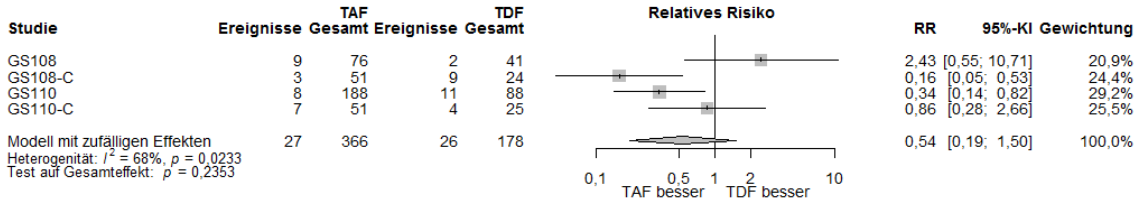


Abbildung 279: Meta-Analyse zu häufige UE - Untersuchungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

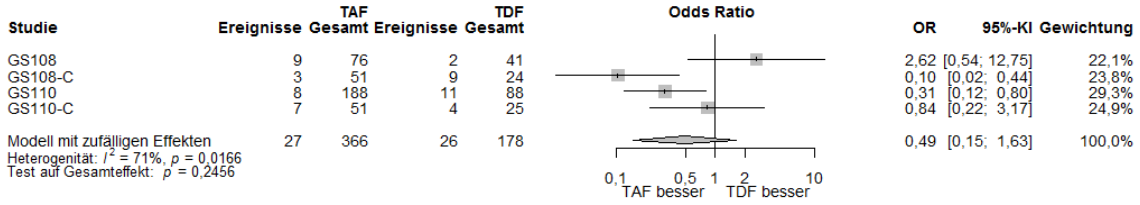


Abbildung 280: Meta-Analyse zu häufige UE - Untersuchungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Untersuchungen (SOC, häufige UE)** zeigt – bei heterogener Datenlage (p=0,0233, I^2=68%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,54 [0,19; 1,50], p=0,2353). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Parathormon im Blut erhöht (PT)

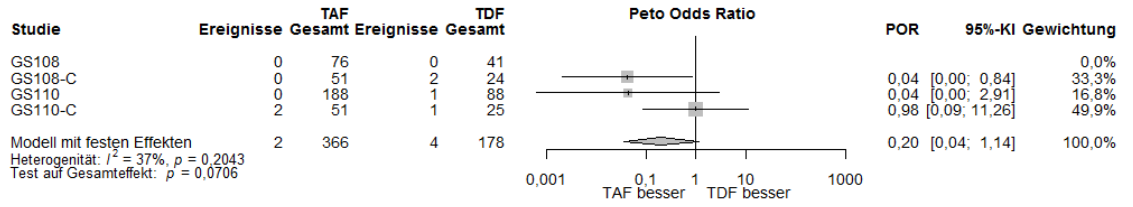


Abbildung 281: Meta-Analyse zu häufige UE - Parathormon im Blut erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

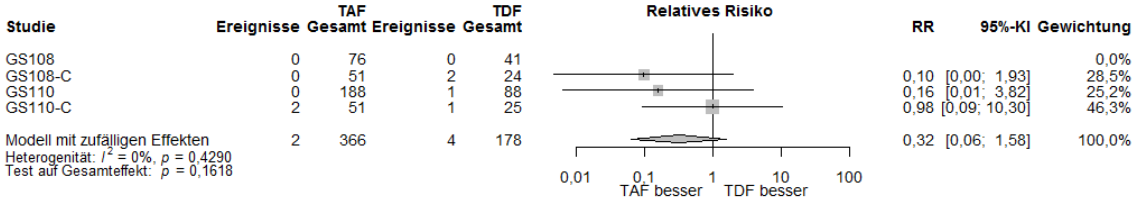


Abbildung 282: Meta-Analyse zu häufige UE - Parathormon im Blut erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

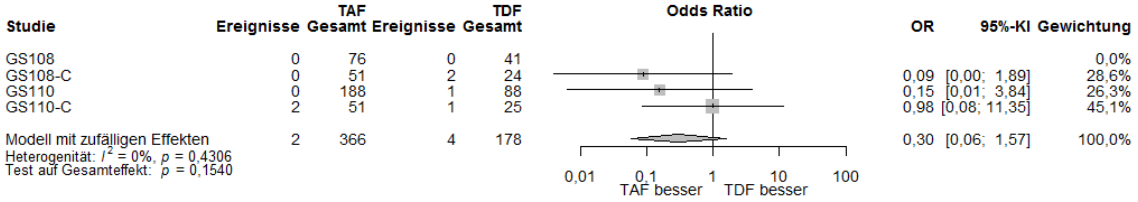


Abbildung 283: Meta-Analyse zu häufige UE - Parathormon im Blut erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Parathormon im Blut erhöht (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,2043, I^2=37%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,20 [0,04; 1,14], p=0,0706). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Thrombozytenzahl vermindert (PT)

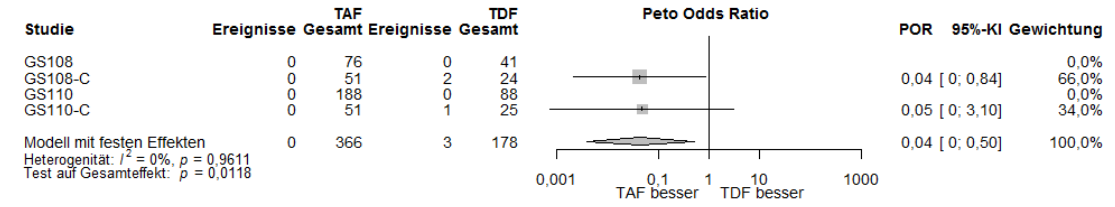


Abbildung 284: Meta-Analyse zu häufige UE - Thrombozytenzahl vermindert (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

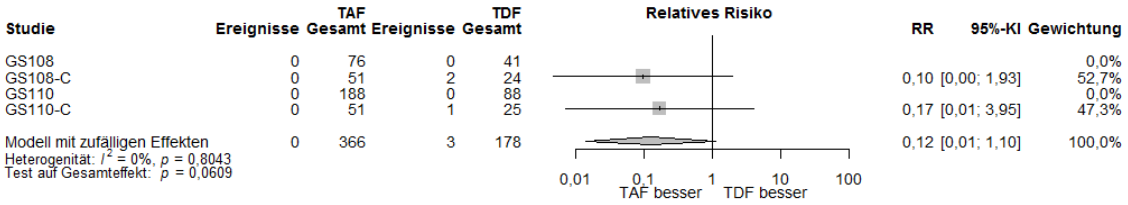


Abbildung 285: Meta-Analyse zu häufige UE - Thrombozytenzahl vermindert (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

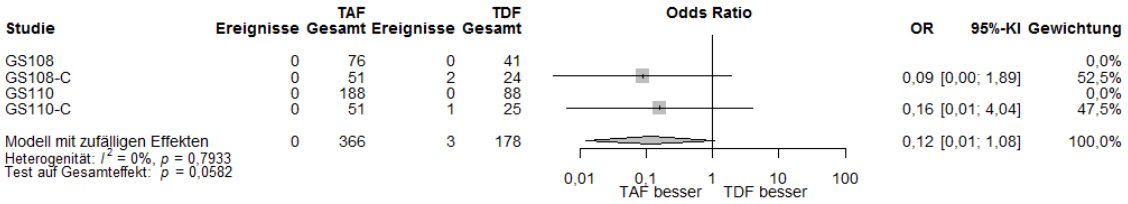


Abbildung 286: Meta-Analyse zu häufige UE - Thrombozytenzahl vermindert (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Thrombozytenzahl vermindert (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,9611, I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,04 [0,00; 0,50], p=0,0118). Der Behandlungsunterschied ist jedoch weder unter Verwendung des RR noch des OR statistisch signifikant.

Gewicht erniedrigt (PT)

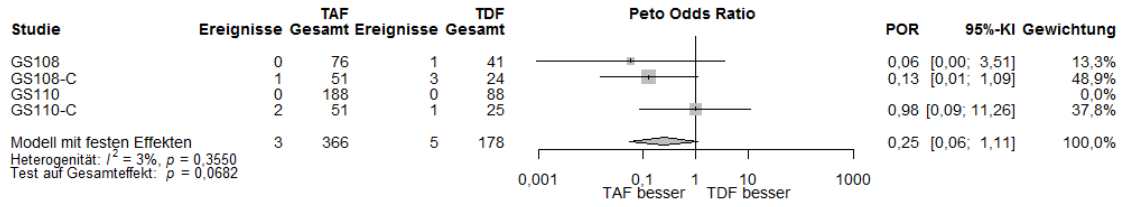


Abbildung 287: Meta-Analyse zu häufige UE - Gewicht erniedrigt (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

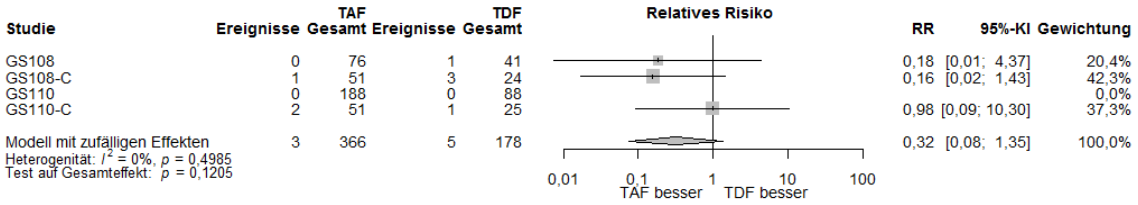


Abbildung 288: Meta-Analyse zu häufige UE - Gewicht erniedrigt (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

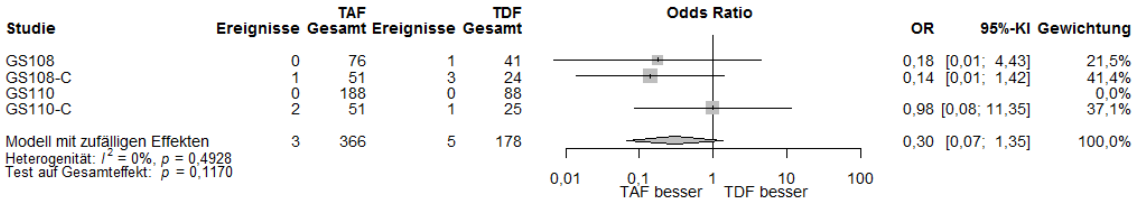


Abbildung 289: Meta-Analyse zu häufige UE - Gewicht erniedrigt (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Gewicht erniedrigt (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,3550, I^2=3%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,25 [0,06; 1,11], p=0,0682). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)

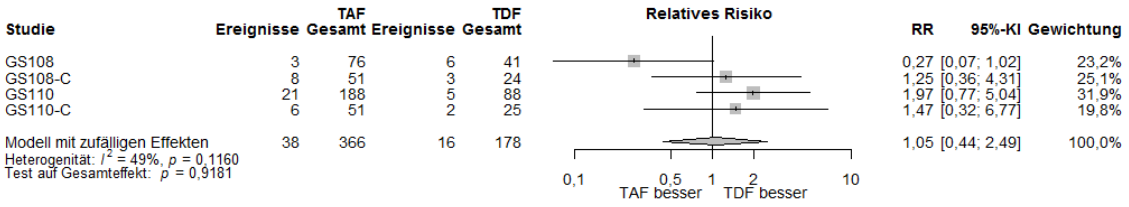


Abbildung 290: Meta-Analyse zu häufige UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

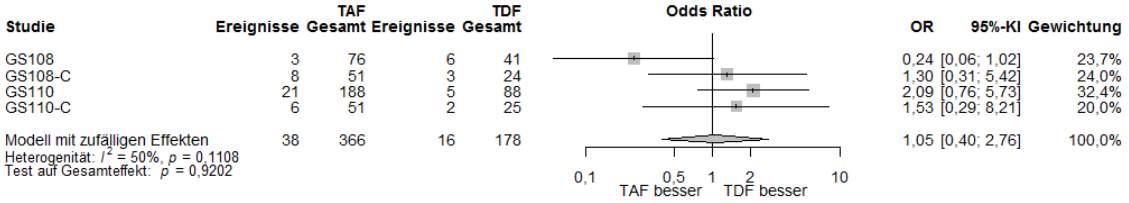


Abbildung 291: Meta-Analyse zu häufige UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,1160, I^2=49%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,05 [0,44; 2,49], p=0,9181). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

<u>Hyperurikämie (PT)</u>

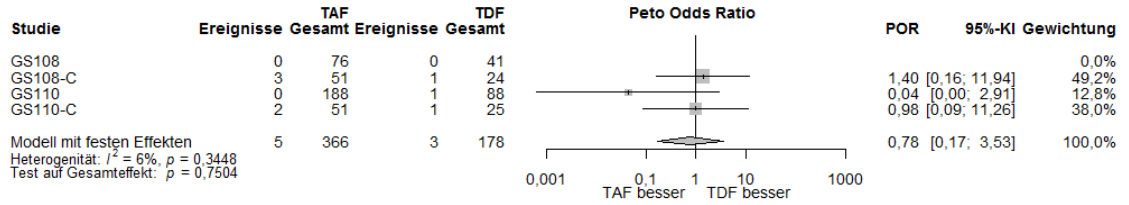


Abbildung 292: Meta-Analyse zu häufige UE - Hyperurikämie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

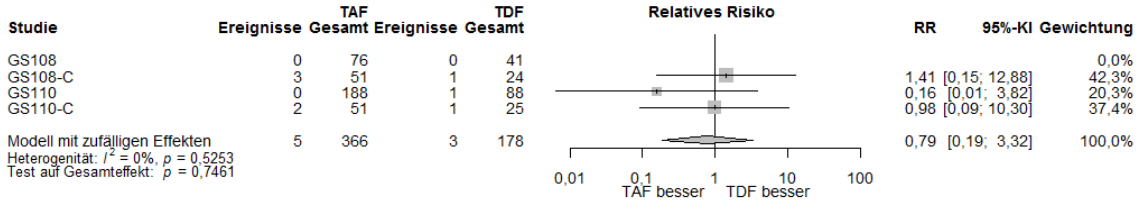


Abbildung 293: Meta-Analyse zu häufige UE - Hyperurikämie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

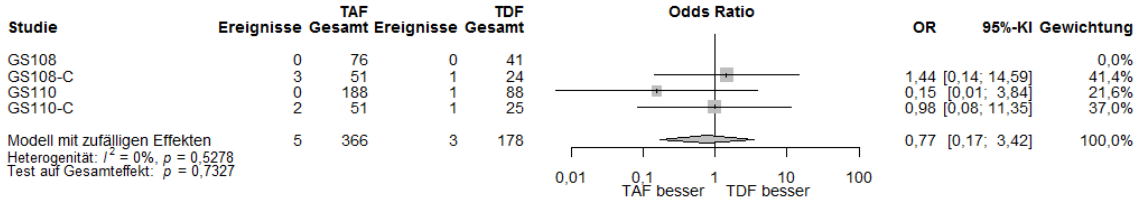


Abbildung 294: Meta-Analyse zu häufige UE - Hyperurikämie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Hyperurikämie (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,3448, I^2=6%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,78 [0,17; 3,53], p=0,7504). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)

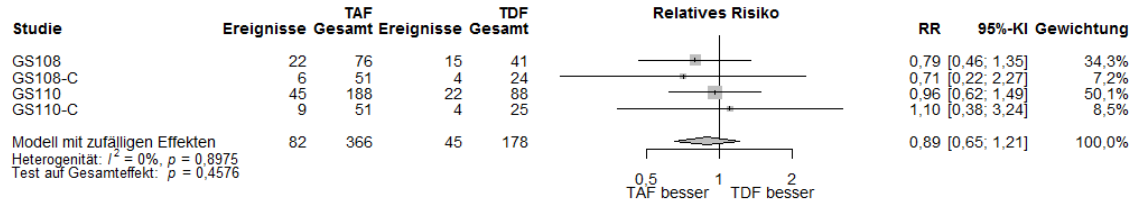


Abbildung 295: Meta-Analyse zu häufige UE - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

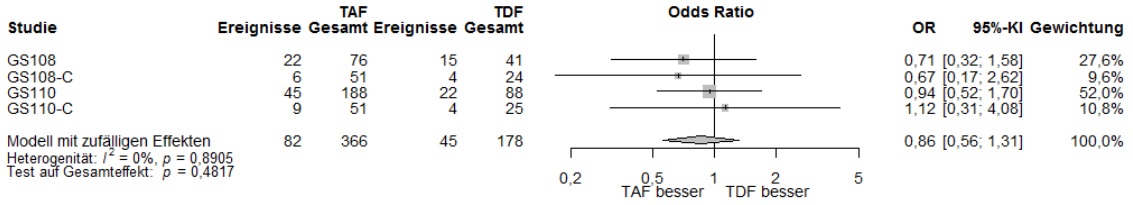


Abbildung 296: Meta-Analyse zu häufige UE - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,8975, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,89 [0,65; 1,21], p=0,4576). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

<u>Arthralgie (PT)</u>

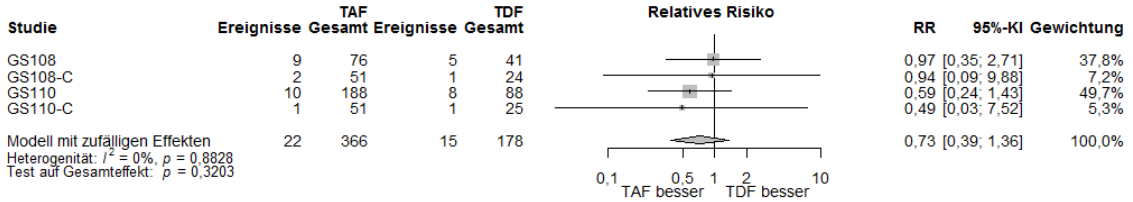


Abbildung 297: Meta-Analyse zu häufige UE - Arthralgie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

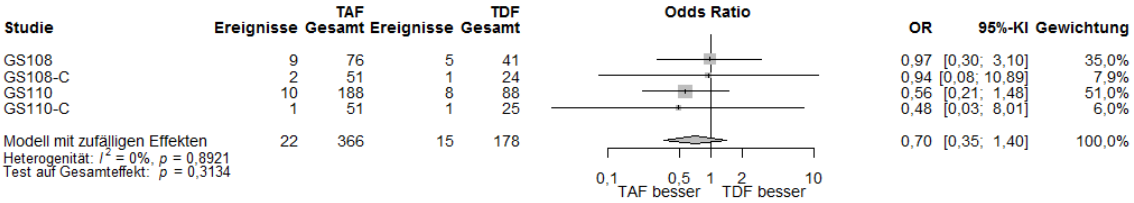


Abbildung 298: Meta-Analyse zu häufige UE - Arthralgie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Arthralgie (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,8828, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,73 [0,39; 1,36], p=0,3203). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

Rückenschmerzen (PT)

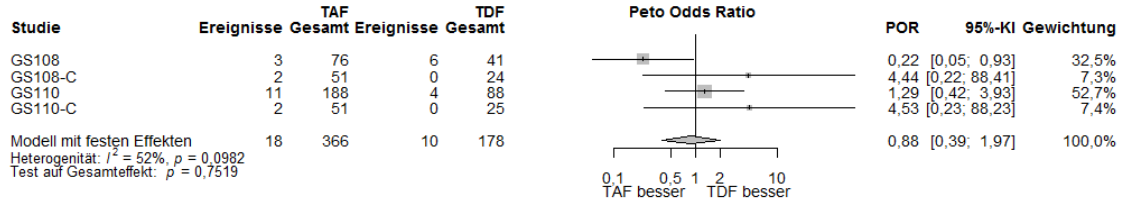


Abbildung 299: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

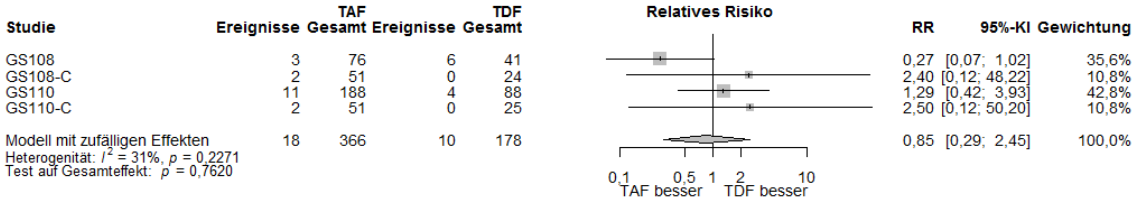


Abbildung 300: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

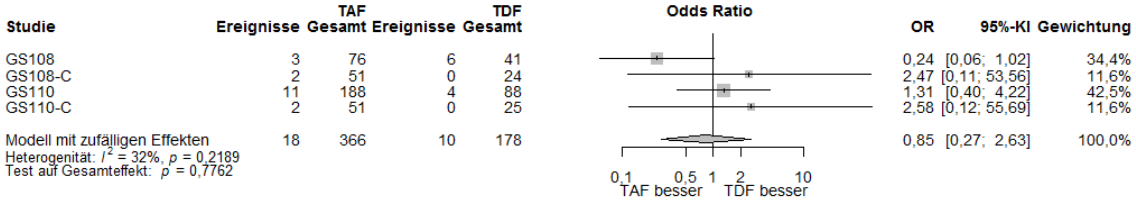


Abbildung 301: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Rückenschmerzen (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,0982, I^2=52%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,88 [0,39; 1,97], p=0,7519). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

<u>Muskelschwäche (PT)</u>

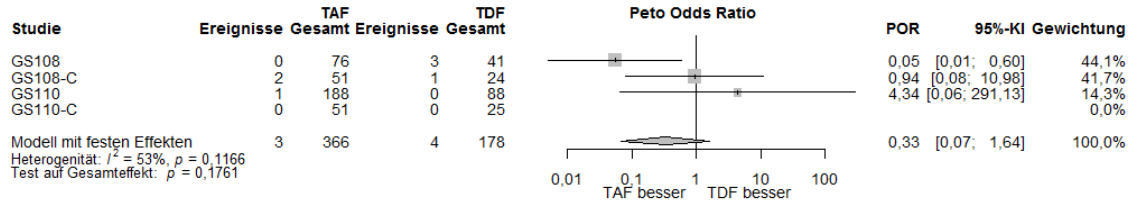


Abbildung 302: Meta-Analyse zu häufige UE - Muskelschwäche (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

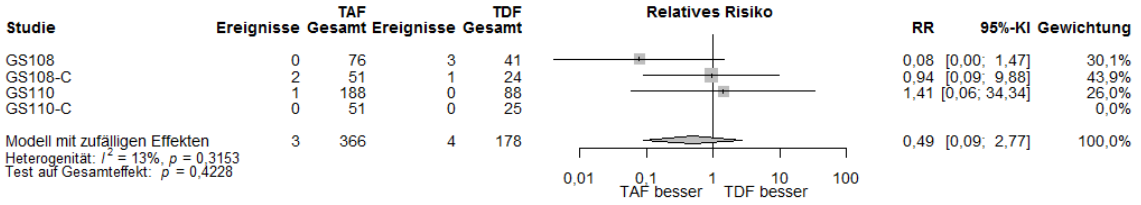


Abbildung 303: Meta-Analyse zu häufige UE - Muskelschwäche (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

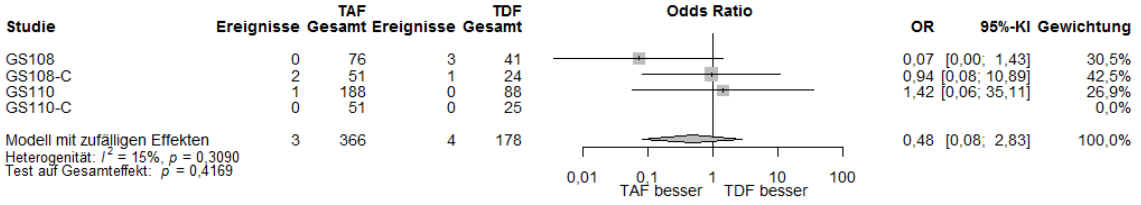


Abbildung 304: Meta-Analyse zu häufige UE - Muskelschwäche (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Muskelschwäche (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,1166, I^2=53%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,33 [0,07; 1,64], p=0,1761). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

<u>Myalgie (PT)</u>

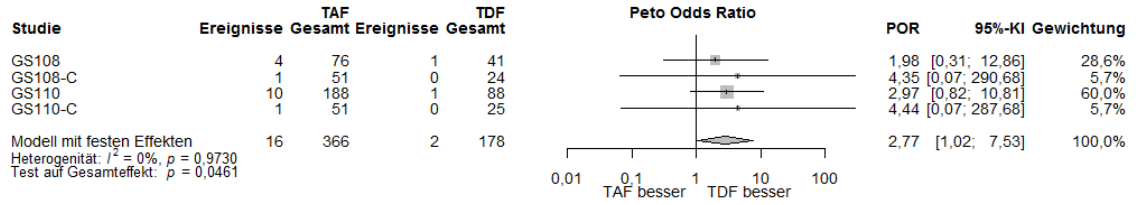


Abbildung 305: Meta-Analyse zu häufige UE - Myalgie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

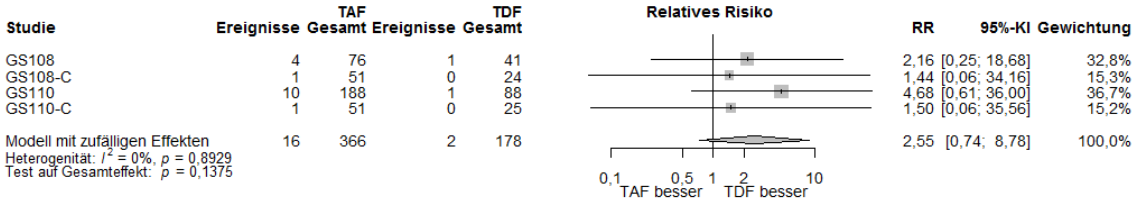


Abbildung 306: Meta-Analyse zu häufige UE - Myalgie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

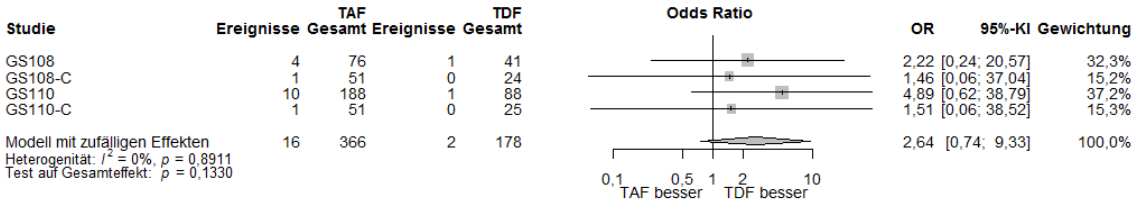


Abbildung 307: Meta-Analyse zu häufige UE - Myalgie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Myalgie (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,9730, I^2=0%) –einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von TAF (POR [95%-KI]: 2,77 [1,02; 7,53], p=0,0461). Der Behandlungsunterschied ist jedoch weder unter Verwendung des RR noch unter Verwendung des OR statistisch signifikant.

Schmerz in einer Extremität (PT)

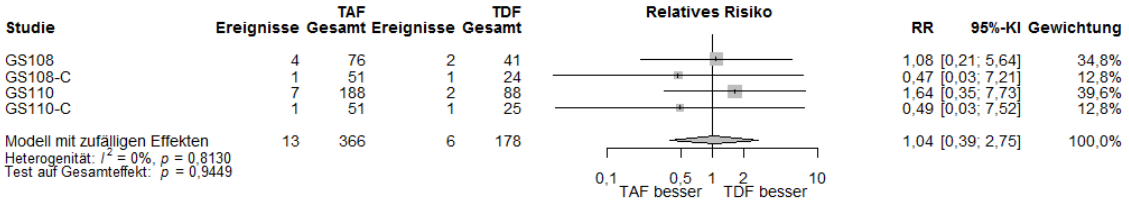


Abbildung 308: Meta-Analyse zu häufige UE - Schmerz in einer Extremität (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

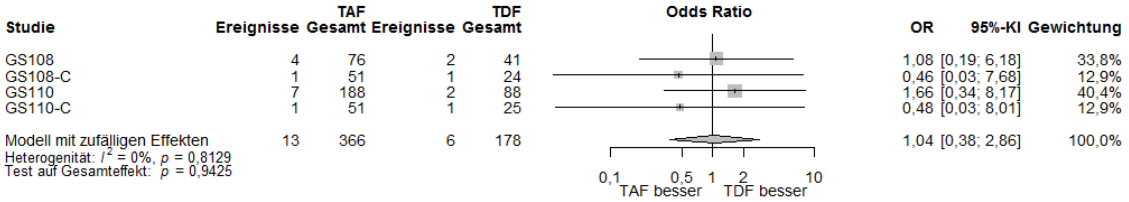


Abbildung 309: Meta-Analyse zu häufige UE - Schmerz in einer Extremität (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Schmerz in einer Extremität (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,8130, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen RR [95%-KI]: 1,04 [0,39; 2,75], p=0,9449). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

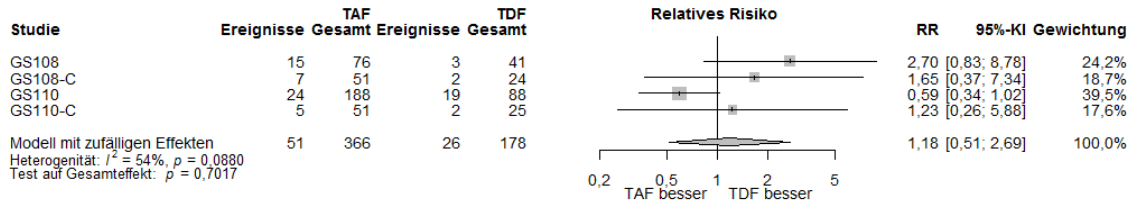


Abbildung 310: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

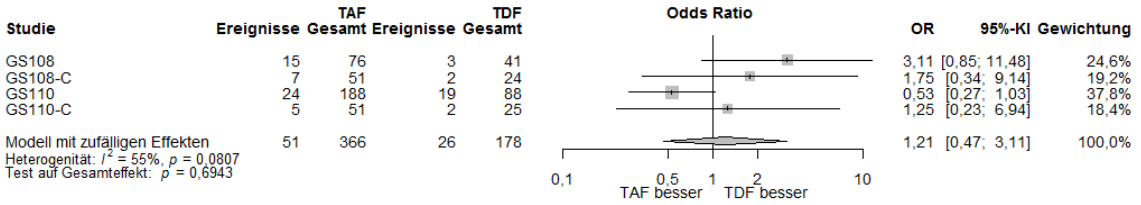


Abbildung 311: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Erkrankungen des Nervensystems (SOC, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,0880, I^2=54%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,18 [0,51; 2,69], p=0,7017). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

<u>Schwindelgefühl (PT)</u>

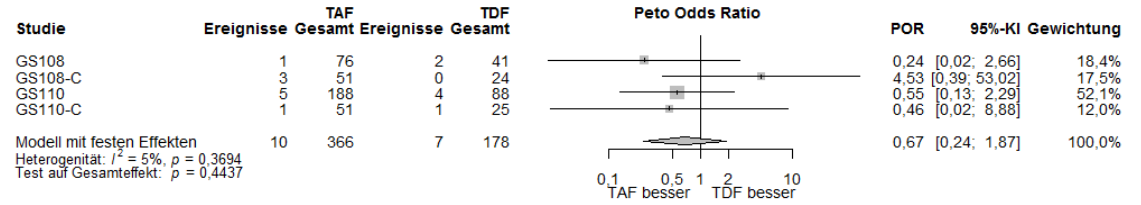


Abbildung 312: Meta-Analyse zu häufige UE - Schwindelgefühl (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

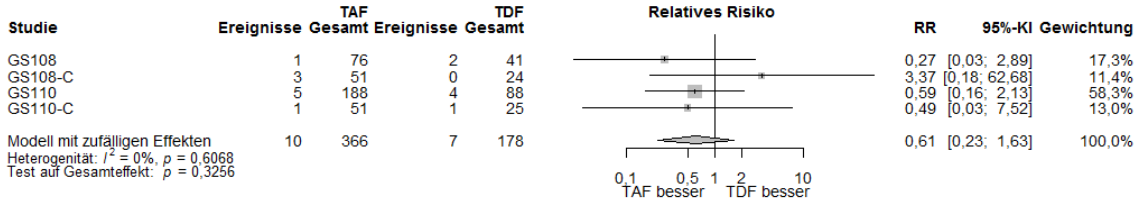


Abbildung 313: Meta-Analyse zu häufige UE - Schwindelgefühl (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

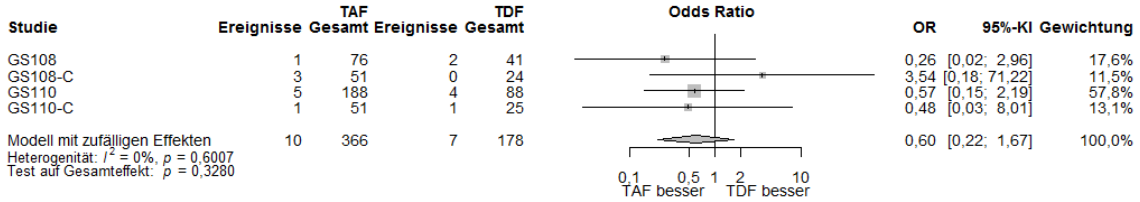


Abbildung 314: Meta-Analyse zu häufige UE - Schwindelgefühl (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Schwindelgefühl (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,3694, I^2=5%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,67 [0,24; 1,87], p=0,4437). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

<u>Kopfschmerz (PT)</u>

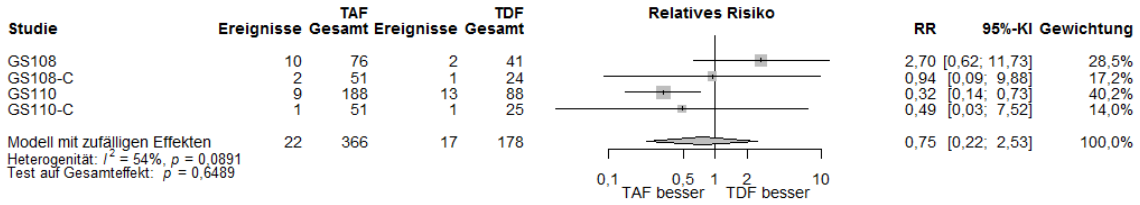


Abbildung 315: Meta-Analyse zu häufige UE - Kopfschmerz (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

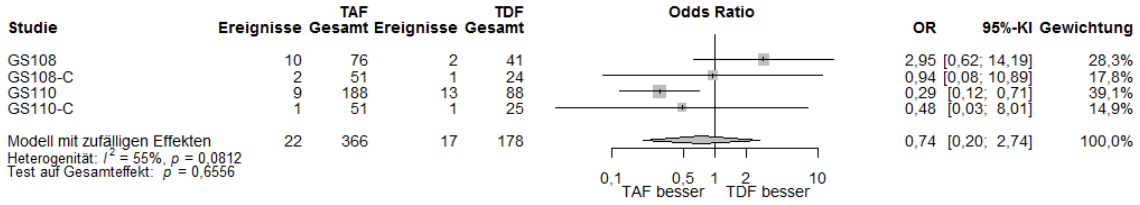


Abbildung 316: Meta-Analyse zu häufige UE - Kopfschmerz (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Kopfschmerz (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,0891, I^2=54%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,75 [0,22; 2,53], p=0,6489). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Die Ergebnisse hierzu werden im Rahmen der Analyse der Nierenerkrankungen betrachtet und sind weiter unten in diesem Abschnitt aufgeführt.

<u>Proteinurie (PT)</u>

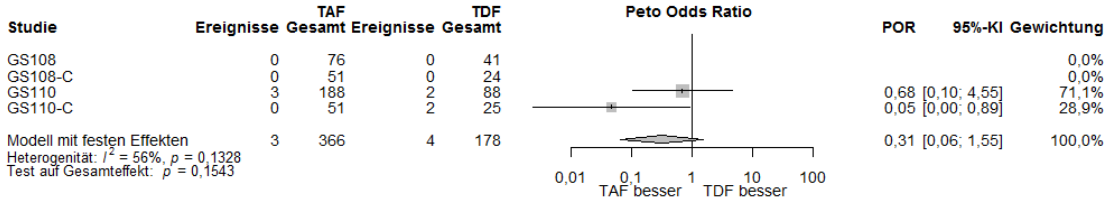


Abbildung 317: Meta-Analyse zu häufige UE - Proteinurie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

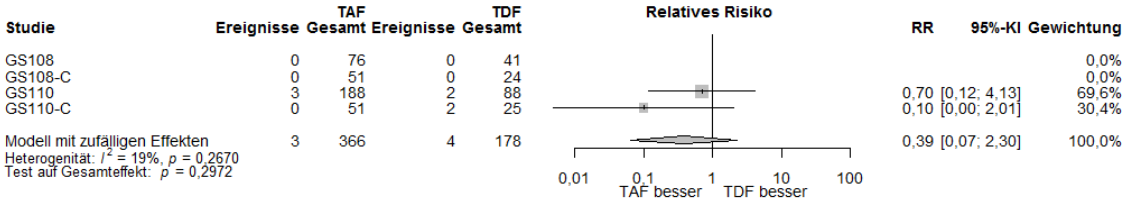


Abbildung 318: Meta-Analyse zu häufige UE - Proteinurie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

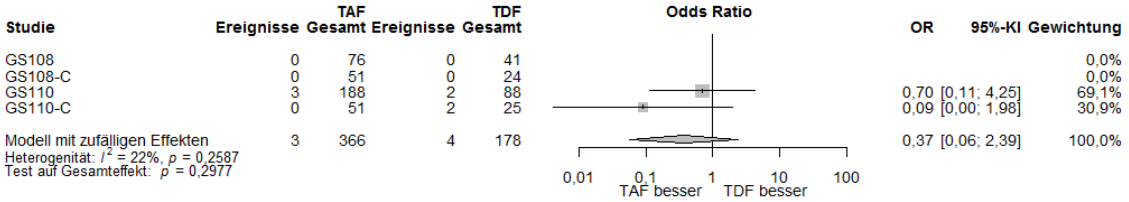


Abbildung 319: Meta-Analyse zu häufige UE - Proteinurie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Proteinurie (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,1328, I^2=56%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,31 [0,06; 1,55], p=0,1543). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)

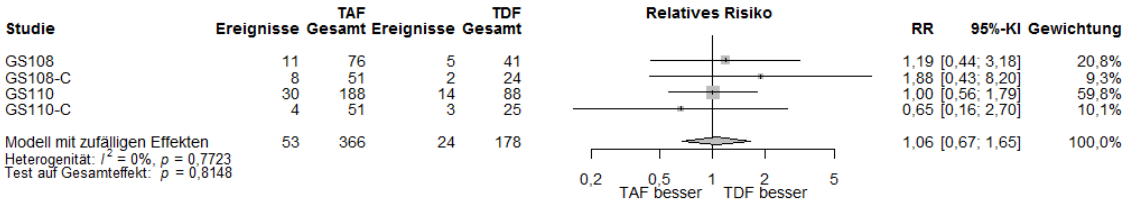


Abbildung 320: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

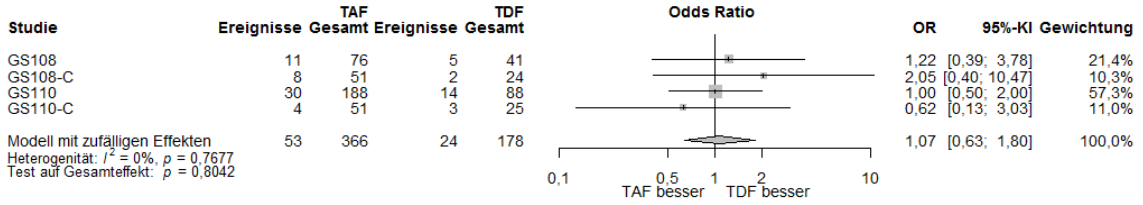


Abbildung 321: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,7723, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,06 [0,67; 1,65], p=0,8148). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

<u>Husten (PT)</u>

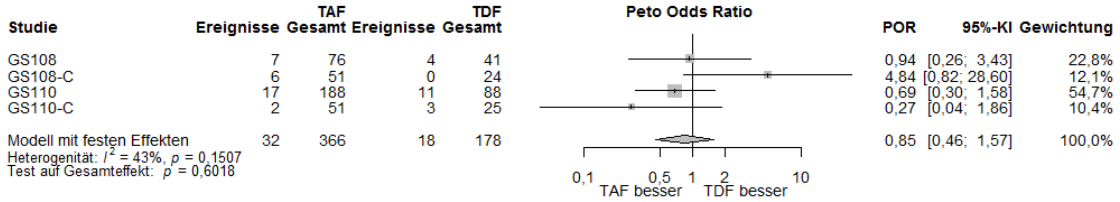


Abbildung 322: Meta-Analyse zu häufige UE - Husten (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

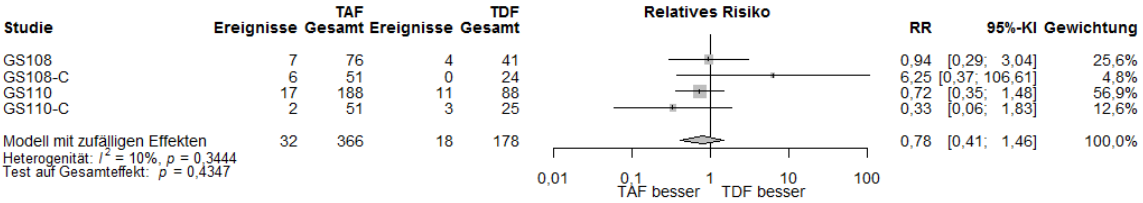


Abbildung 323: Meta-Analyse zu häufige UE - Husten (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

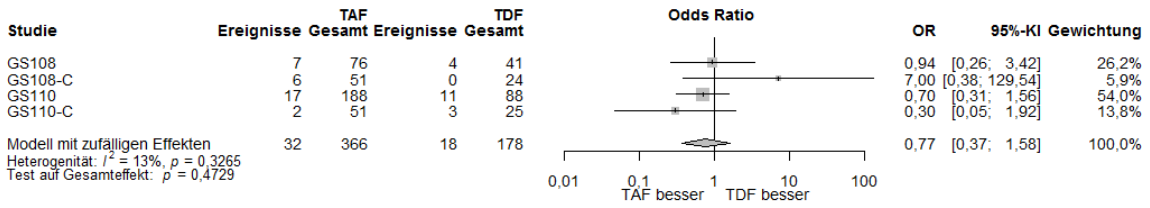


Abbildung 324: Meta-Analyse zu häufige UE - Husten (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Husten (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,1507, I^2=43%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,85 [0,46; 1,57], p=0,6018). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

<u>Schmerzen im Oropharynx (PT)</u>

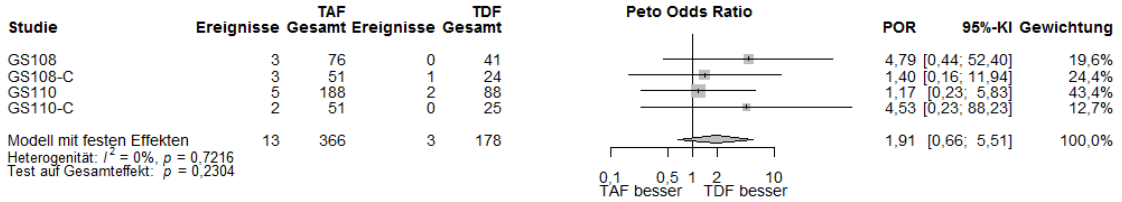


Abbildung 325: Meta-Analyse zu häufige UE - Schmerzen im Oropharynx (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

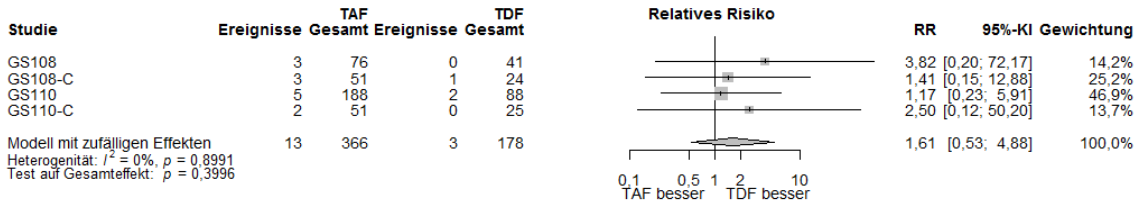


Abbildung 326: Meta-Analyse zu häufige UE - Schmerzen im Oropharynx (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

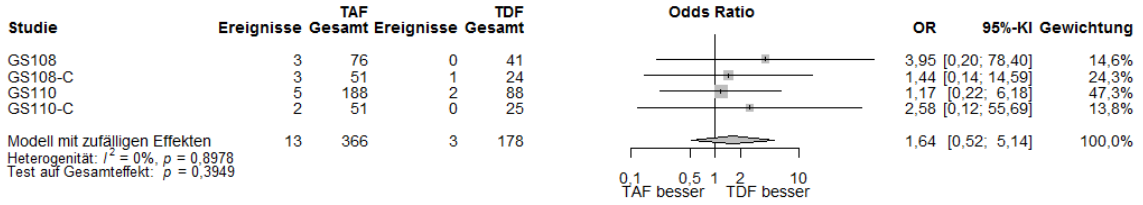


Abbildung 327: Meta-Analyse zu häufige UE - Schmerzen im Oropharynx (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Schmerzen im Oropharynx (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,7216, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,91 [0,66; 5,51], p=0,2304). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)

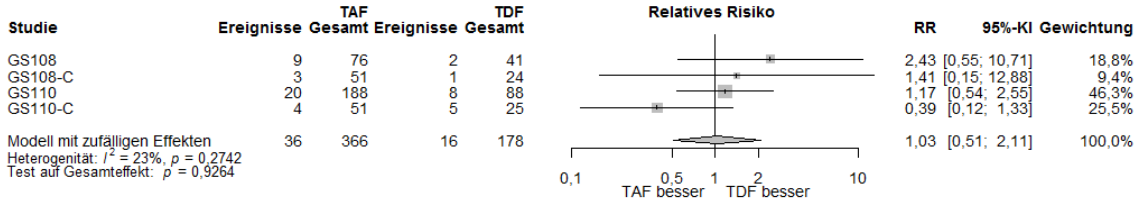


Abbildung 328: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

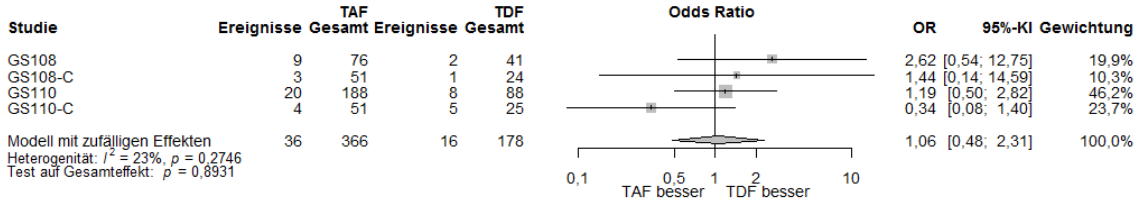


Abbildung 329: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,2742, I^2=23%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,03 [0,51; 2,11], p=0,9264). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

<u>Ausschlag (PT)</u>

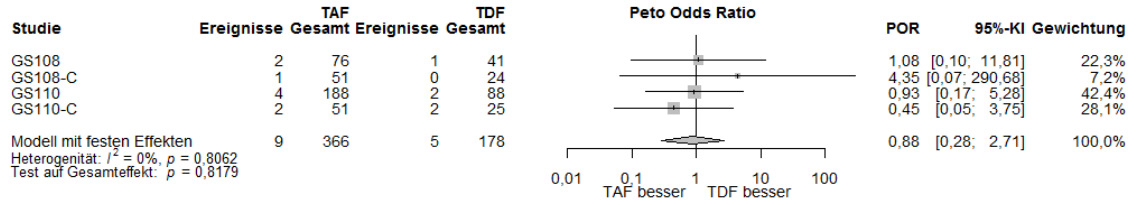


Abbildung 330: Meta-Analyse zu häufige UE - Ausschlag (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

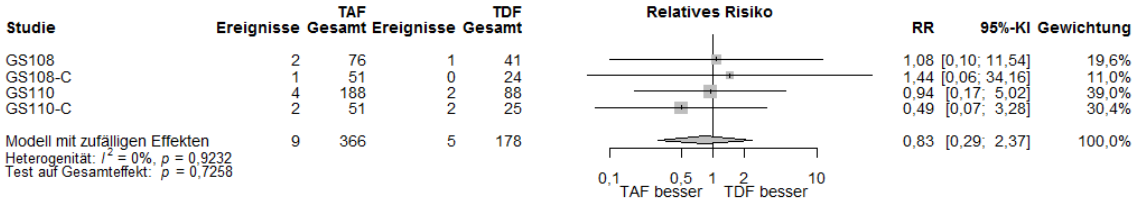


Abbildung 331: Meta-Analyse zu häufige UE - Ausschlag (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

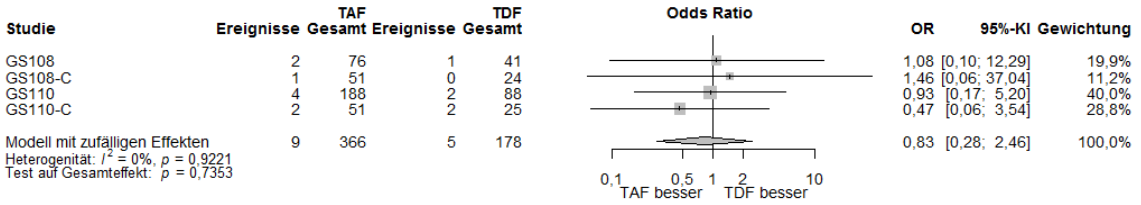


Abbildung 332: Meta-Analyse zu häufige UE - Ausschlag (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Ausschlag (PT, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,8062, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,88 [0,28; 2,71], p=0,8179). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Gefäßerkrankungen (SOC)

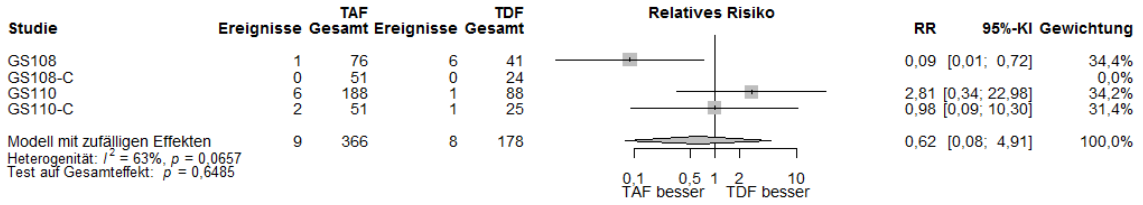


Abbildung 333: Meta-Analyse zu häufige UE - Gefäßerkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

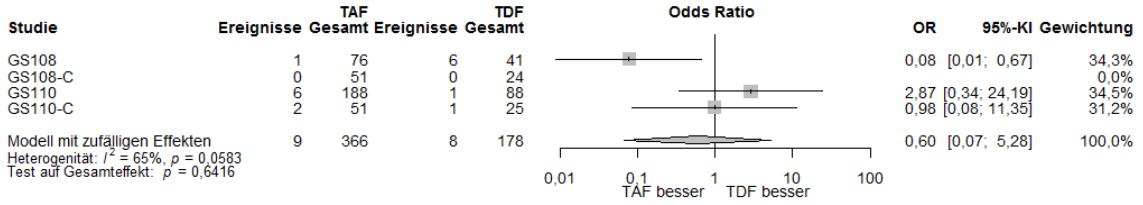


Abbildung 334: Meta-Analyse zu häufige UE - Gefäßerkrankungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Gefäßerkrankungen (SOC, häufige UE)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,0657, I^2=63%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,62 [0,08; 4,91], p=0,6485). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

Hypertonie (PT)

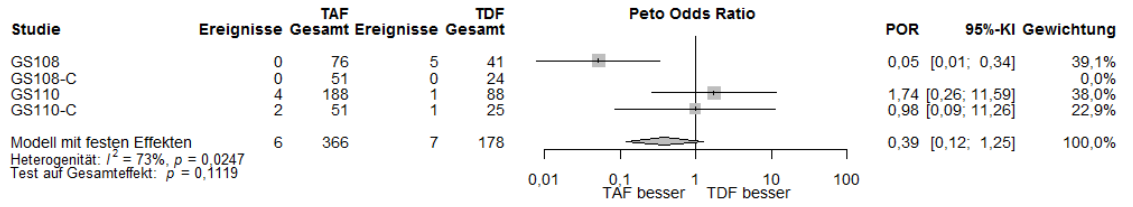


Abbildung 335: Meta-Analyse zu häufige UE - Hypertonie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

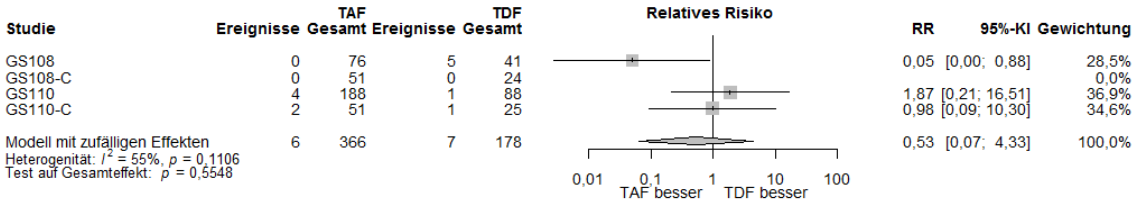


Abbildung 336: Meta-Analyse zu häufige UE - Hypertonie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

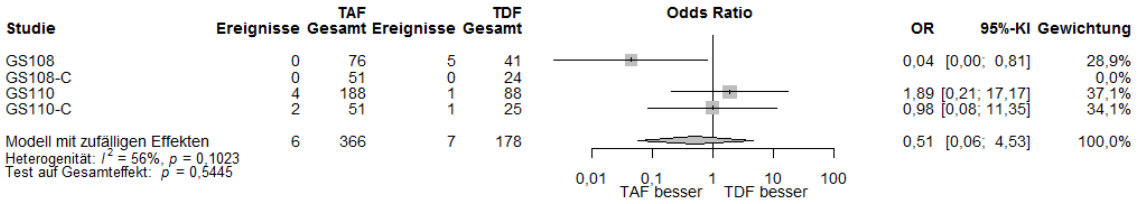


Abbildung 337: Meta-Analyse zu häufige UE - Hypertonie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Hypertonie (PT, häufige UE)** zeigt – bei heterogener Datenlage (p=0,0247, I^2=73%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,39 [0,12; 1,25], p=0,1119). Der Behandlungsunterschied ist weder unter Verwendung des RR noch unter Verwendung des OR statistisch signifikant. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen durchgeführt

Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Da nur in einer Studie Ereignisse auftraten, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Harnstein (PT)

Da nur in einer Studie Ereignisse auftraten, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Häufige unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Untersuchungen (SOC)

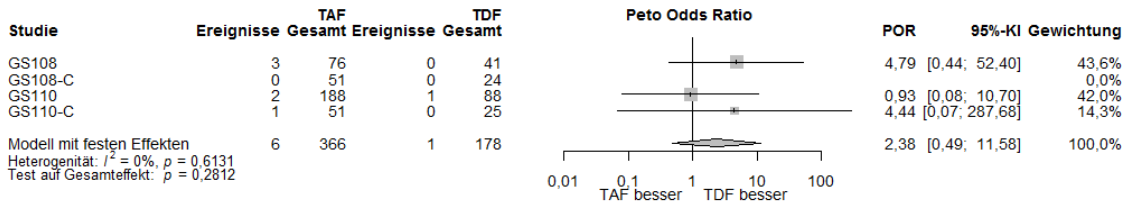


Abbildung 338: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Untersuchungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

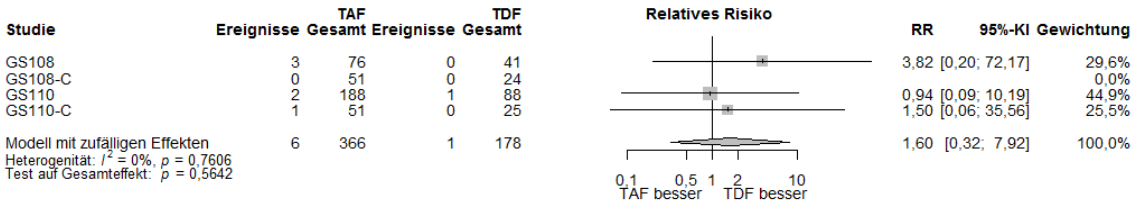


Abbildung 339: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Untersuchungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

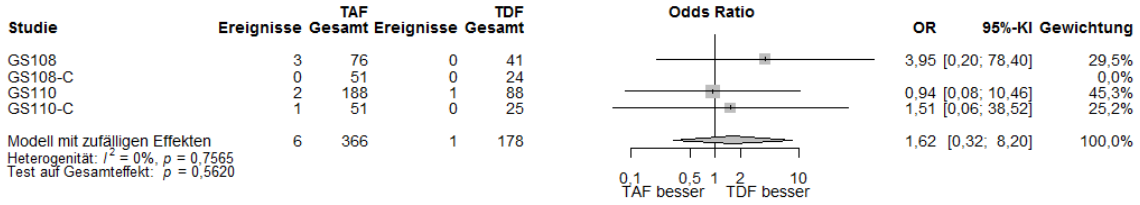


Abbildung 340: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Untersuchungen (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Untersuchungen (SOC, häufige UE Grad 3-4)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,6131, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 2,38 [0,49; 11,58], p=0,2812). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

<u>Alaninaminotransferase erhöht (PT)</u>

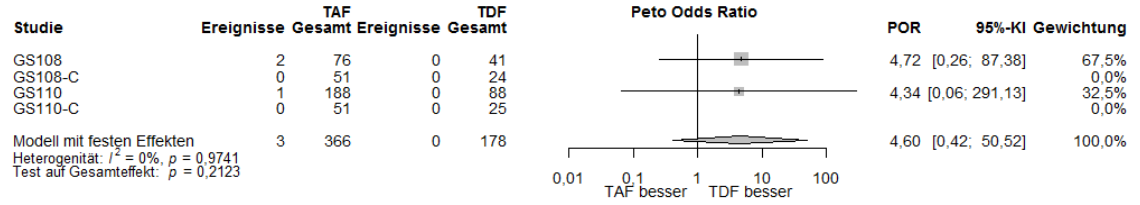


Abbildung 341: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Alaninaminotransferase erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

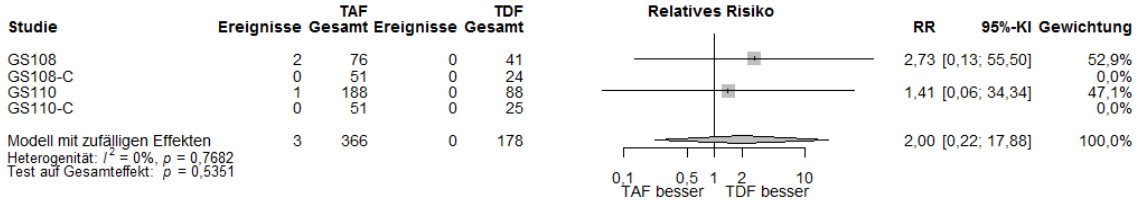


Abbildung 342: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Alaninaminotransferase erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

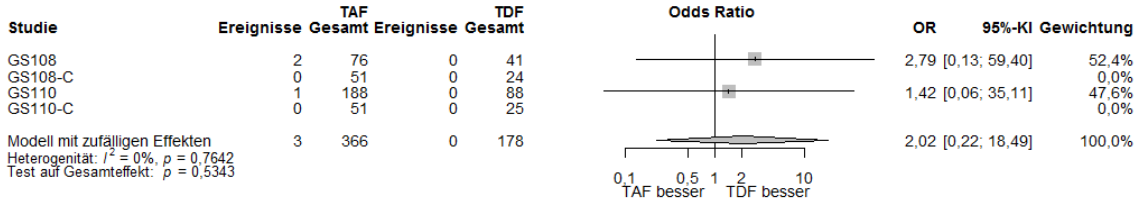


Abbildung 343: Meta-Analyse zu häufige UE Grad 3-4 - Alaninaminotransferase erhöht (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Alaninaminotransferase erhöht (PT, häufige UE Grad 3-4)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,9741, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 4,60 [0,42; 50,52], p=0,2123). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Häufige Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Da nur in einer Studie Ereignisse auftraten, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übelkeit (PT)

Da nur in einer Studie Ereignisse auftraten, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Nierenerkrankungen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

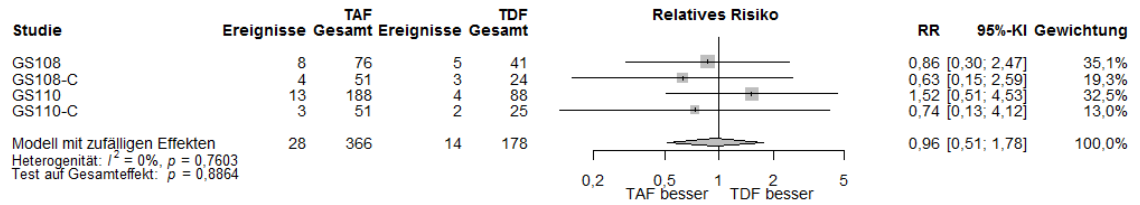


Abbildung 344: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

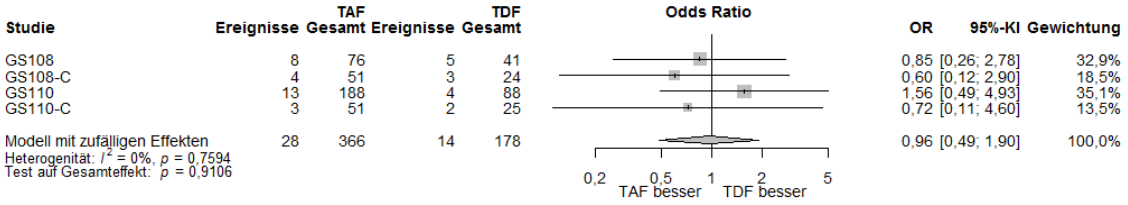


Abbildung 345: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,7603, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,96 [0,51; 1,78], p=0,8864). Das OR zeigt ähnliche Ergebnisse.

Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)

Da nur in einer Studie Ereignisse auftraten, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Nierenfunktionsstörungen

<u>Veränderung $eGFR_{CG}$</u>

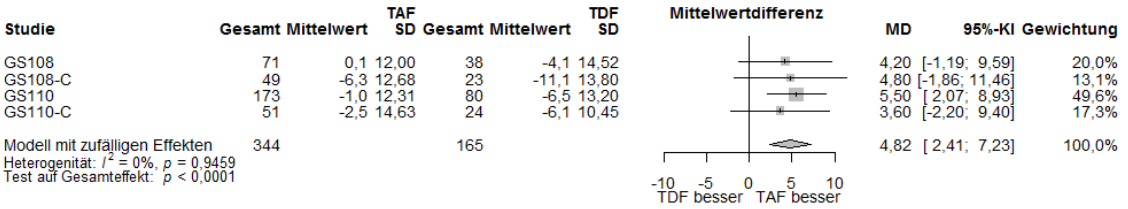


Abbildung 346: Meta-Analyse zu Veränderung $eGFR_{CG}$ aus RCT; TAF vs. TDF (MD, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung $eGFR_{CG}$** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,9459, I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 4,82 [2,41; 7,23], p<0,0001).

Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$

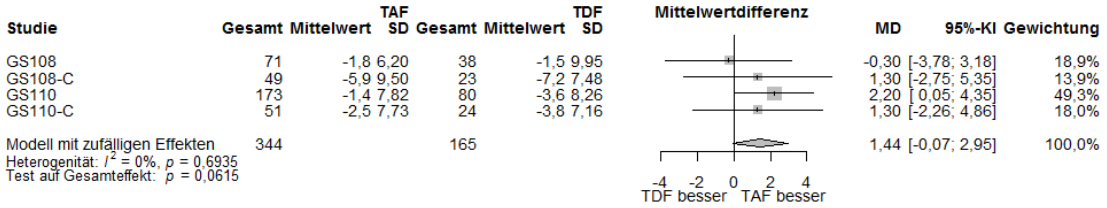


Abbildung 347: Meta-Analyse zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ aus RCT; TAF vs. TDF (MD, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,6935, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 1,44 [-0,07; 2,95], p=0,0615).

Strukturelle Nierenschädigung

Veränderung UPCR

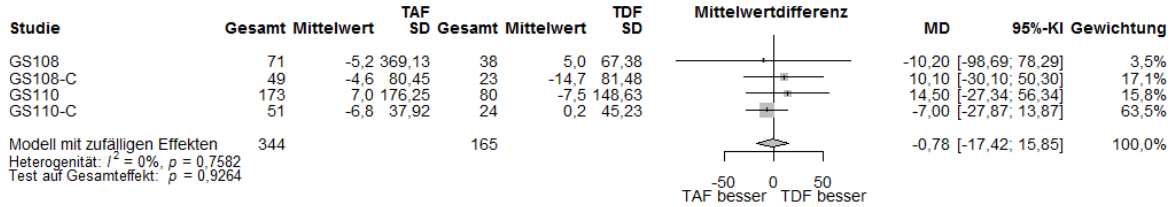


Abbildung 348: Meta-Analyse zu Veränderung UPCR aus RCT; TAF vs. TDF (MD, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung UPCR** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,7582, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -0,78 [-17,42; 15,85], p=0,9264).

Veränderung UACR

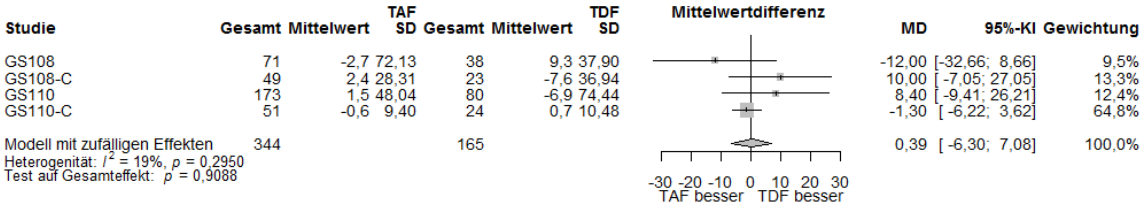


Abbildung 349: Meta-Analyse zu Veränderung UACR aus RCT; TAF vs. TDF (MD, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung UACR** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,2950, I^2=19%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 0,39 [-6,30; 7,08], p=0,9088).

Veränderungen der Knochendichte/Frakturen

Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)

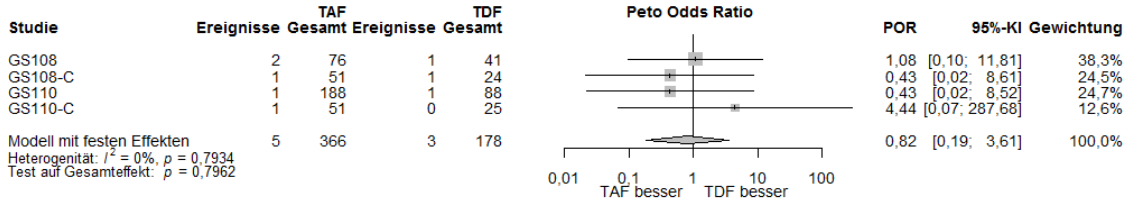


Abbildung 350: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

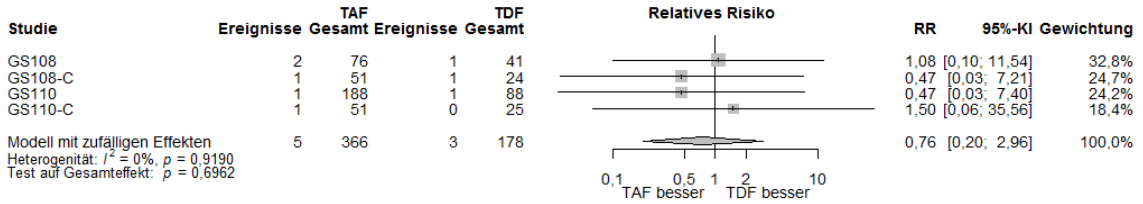


Abbildung 351: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

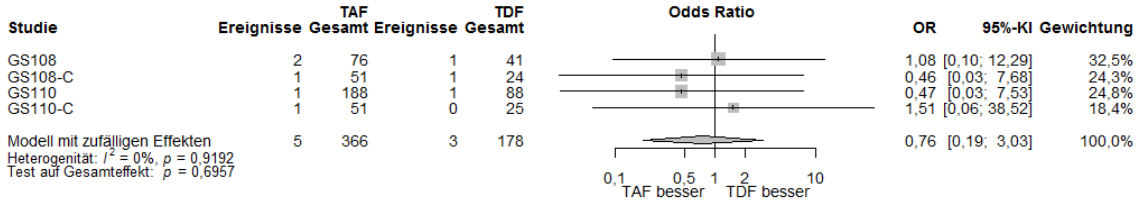


Abbildung 352: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,7934, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,82 [0,19; 3,61], p=0,7962). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Osteoporose (PT)

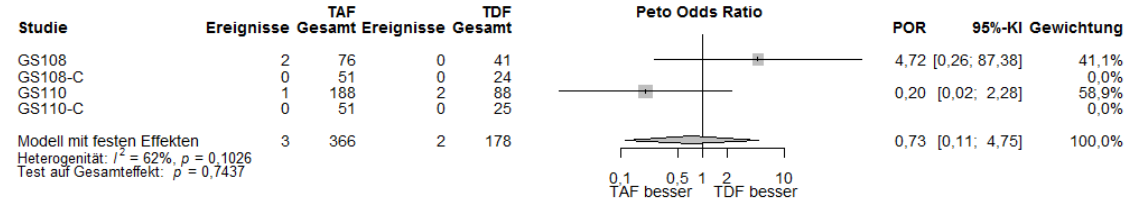


Abbildung 353: Meta-Analyse zu Osteoporose (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

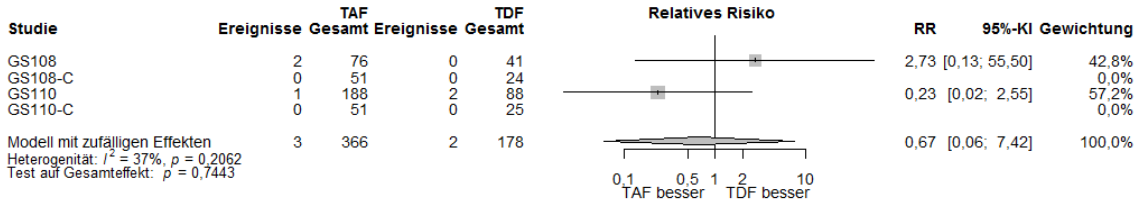


Abbildung 354: Meta-Analyse zu Osteoporose (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

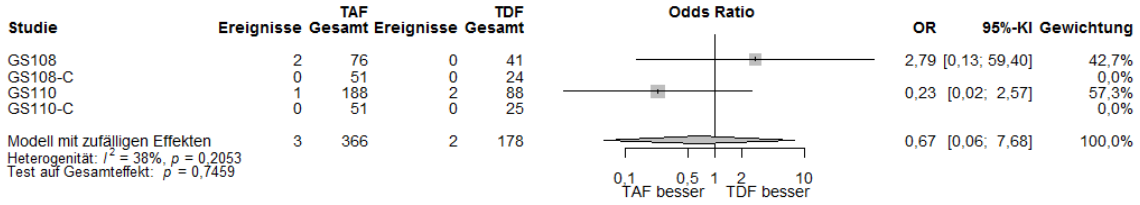


Abbildung 355: Meta-Analyse zu Osteoporose (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Osteoporose (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,1026, I^2=62%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,73 [0,11; 4,75], p=0,7437). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Osteopenie (PT)

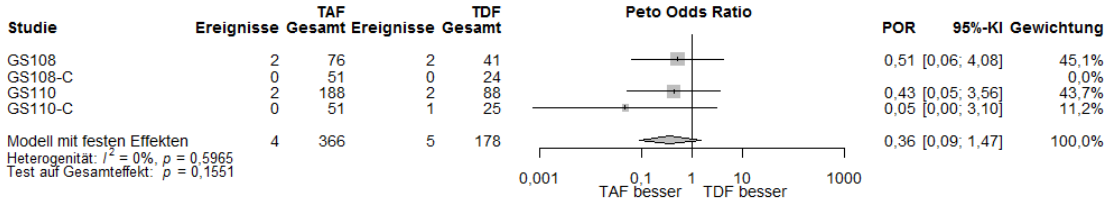


Abbildung 356: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

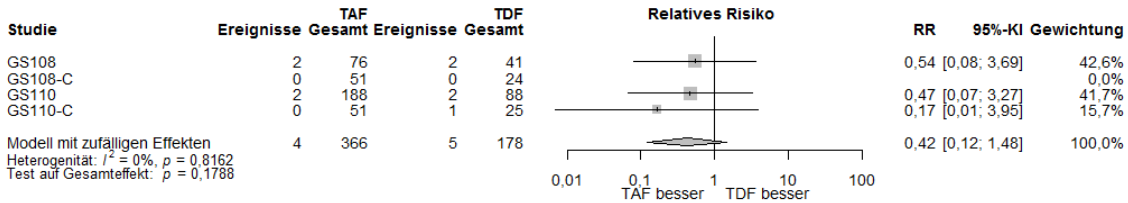


Abbildung 357: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

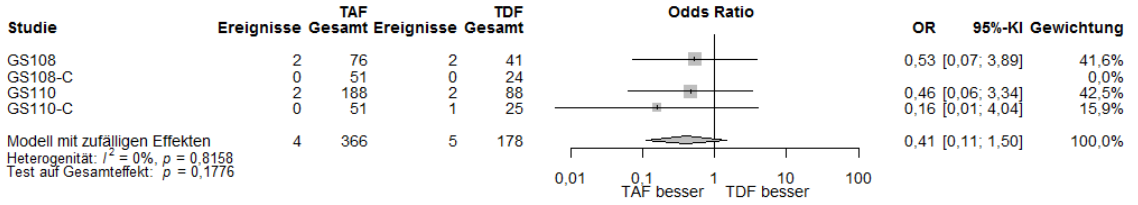


Abbildung 358: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Osteopenie (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,5965, I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,36 [0,09; 1,47], p=0,1551). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte

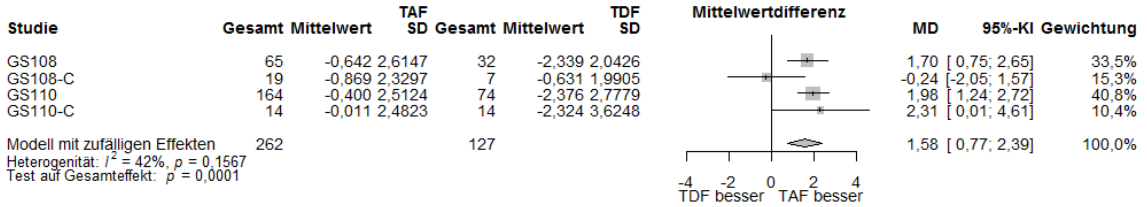


Abbildung 359: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte aus RCT; TAF vs. TDF (MD, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

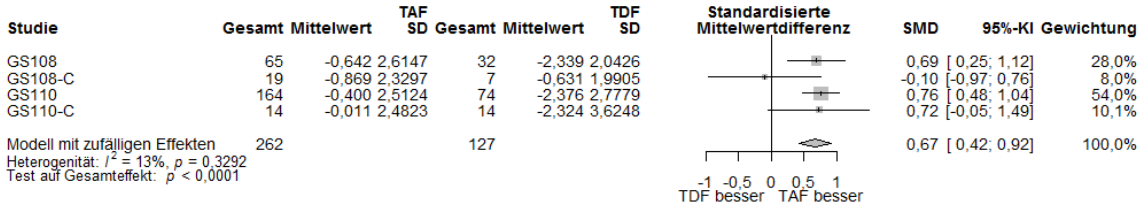


Abbildung 360: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte aus RCT; TAF vs. TDF (SMD, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,1567, I^2=42%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 1,58 [0,77; 2,39], p=0,0001; SMD [95%-KI]: 0,67 [0,42; 0,92]). Anhand der SMD zeigt sich, dass dieser Unterschied auch klinisch relevant ist.

Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule

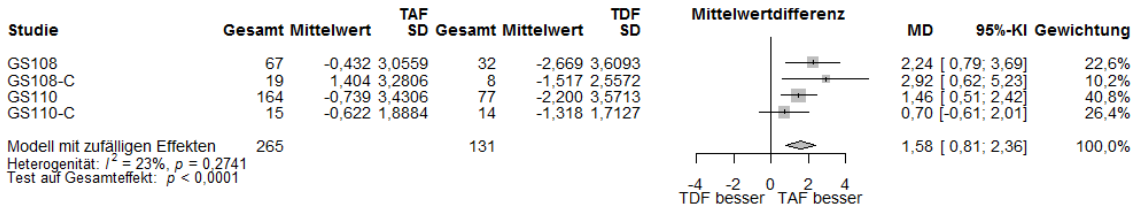


Abbildung 361: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT; TAF vs. TDF (MD, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

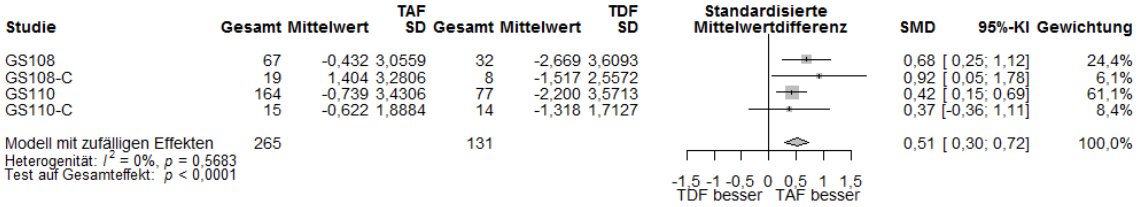


Abbildung 362: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT; TAF vs. TDF (SMD, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,2741, I^2=23%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 1,58 [0,81; 2,36], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,51 [0,30; 0,72]). Anhand der SMD zeigt sich, dass dieser Unterschied auch klinisch relevant ist.

Lebererkrankungen

Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT)

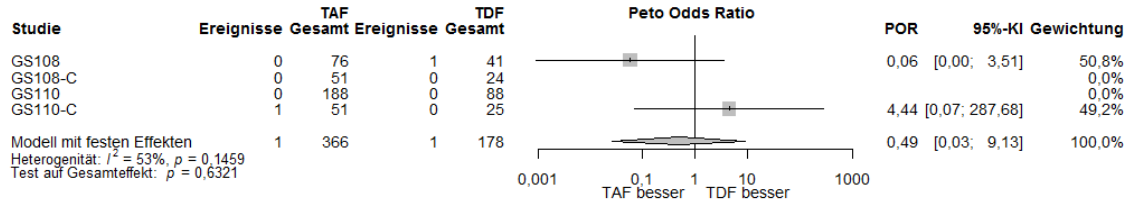


Abbildung 363: Meta-Analyse zu Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

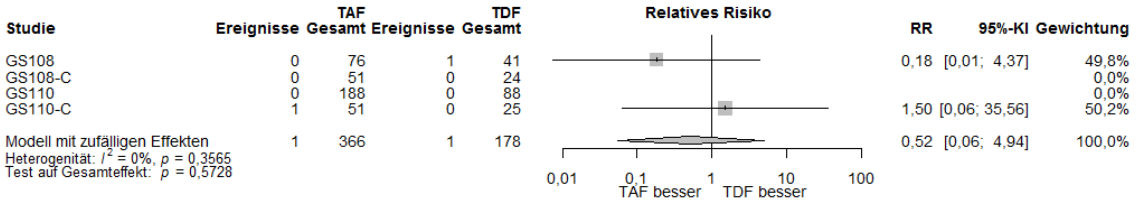


Abbildung 364: Meta-Analyse zu Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

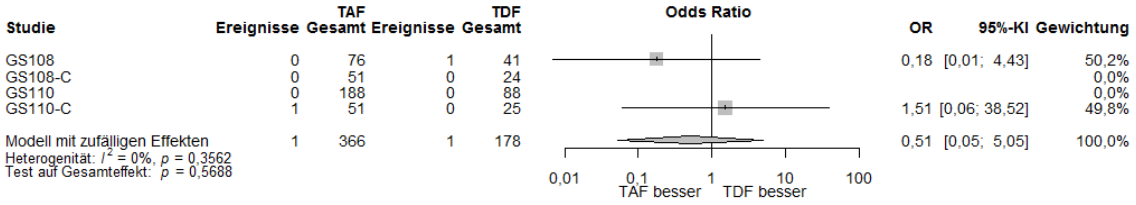


Abbildung 365: Meta-Analyse zu Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,1459, I^2=53%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den

Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,49 [0,03; 9,13], p=0,6321). Das RR und das OR zeigen ähnliche Ergebnisse.

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 UE 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.

In Tabelle 4-110 sind sowohl die in den Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C für Subgruppenanalysen zum primären Endpunkt präspezifizierten Subgruppenkategorisierungen also auch weitere für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Subgruppenaufteilungen aufgeführt.

Tabelle 4-110: Präspezifizierte und weitere für die Nutzenbewertung herangezogene Subgruppenvariablen in den eingeschlossenen Studien

Subgruppenvariable	**GS108 und GS108-C**	**GS110 und GS110-C**	**Für die Nutzenbewertung herangezogene Kategorisierung**
Präspezifizierte Subgruppenanalysen			
Alter	<50 Jahre ≥50 Jahre	<50 Jahre ≥50 Jahre	<50 Jahre ≥50 Jahre
Geschlecht	männlich weiblich	männlich weiblich	männlich weiblich
Rasse	asiatisch[a] nicht-asiatisch	asiatisch[a] nicht-asiatisch	kaukasisch nicht-kaukasisch
Region	Ostasien[b] Europa Nordamerika Andere	Ostasien[b] Europa Nordamerika Andere	Ostasien Europa Nordamerika Andere
Oraler antiviraler Therapiestatus	vorbehandelt nicht-vorbehandelt	vorbehandelt nicht-vorbehandelt	-[c]
HBV-Genotyp	A/D B/C Andere	A/D B/C Andere	-
Adhärenz	<95% ≥95%	<95% ≥95%	-[d]
HBV-DNA zu Baseline	$<10^7$ IU/mL $\geq 10^7$ IU/mL	$<10^8$ IU/mL $\geq 10^8$ IU/mL	$<10^7$ IU/mL $\geq 10^7$ IU/mL
ALT zu Baseline (Zentrallabor)	≤ULN >ULN	≤ULN >ULN	≤ULN >ULN
FibroTest Score zu Baseline	<0,75 ≥0,75	<0,75 ≥0,75	-
Weitere Subgruppenanalysen			
Zirrhose zu Baseline	-	-	ja nein oder unbestimmt/ unbekannt

Subgruppenvariable	**GS108 und GS108-C**	**GS110 und GS110-C**	**Für die Nutzenbewertung herangezogene Kategorisierung**
HBeAg-Status zu Baseline	-	-	positiv negativ
a: Die Patienten der Studien GS108-C und GS110-C sind alle asiatischer Herkunft, daher waren keine Subgruppenanalysen nach Rasse in den Studien geplant. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden diese Patienten vollständig der Subgruppe der nicht-kaukasischen Patienten zugeordnet. b: Die Patienten der Studien GS108-C und GS110-C sind alle asiatischer Herkunft, daher waren keine Subgruppenanalysen nach Region in den Studien geplant. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden diese Patienten vollständig der Subgruppe der Patienten aus Ostasien zugeordnet. c: Die Populationen werden je nach Vorbehandlungsstatus getrennt dargestellt. Insofern sind Subgruppenanalysen, getrennt nach Vorbehandlungsstatus nicht sinnvoll. d: Die Adhärenz ist kein valides subgruppenbildendes Merkmal, da sich die in die einzelnen Subgruppen einzuschließenden Patienten erst im Laufe der Studie herausstellen. ALT=Alaninaminotransferase, HBV=Hepatitis-B-Virus, DNA=Desoxyribonukleinsäure, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, IU=Internationale Einheit, ULN=Obergrenze des Normbereichs			

Für folgende Endpunkte können Subgruppenanalysen durchgeführt werden:

- Wirksamkeit:
  - Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F)
  - Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD)
  - Serologisches Ansprechen anhand
    - HBeAg-Verlust
    - Serokonversion (anti-HBe)
    - HBsAg-Verlust
    - Serokonversion (anti-HBs)
- UE:
  - SUE
  - UE Grad 3-4
  - Therapieabbrüche aufgrund von UE
  - UE von Interesse:
    - UE bei ≥5% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten

- SUE bei ≥1% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten
- UE Grad 3-4 bei ≥1% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten
- Therapieabbrüche aufgrund von UE bei ≥1% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten
- Nierenerkrankungen
  - Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)
  - Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)
  - Nierenfunktionsstörungen anhand der mittleren Veränderung ab Baseline der
    - $eGFR_{CG}$ (mL/min)
    - $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ (mL/min/1,73m2)
  - Strukturelle Nierenschädigung anhand der mittleren Veränderung ab Baseline der
    - UPCR (mg/g)
    - UACR (mg/g)
- Veränderungen der Knochendichte/Frakturen
  - Knochenfrakturen (HLGT & SMQ)
  - Osteoporose (PT)
  - Osteopenie (PT)
  - Prozentuale Veränderung der Knochendichte
    - in der Hüfte
    - in der Wirbelsäule
- Lebererkrankungen
  - Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT)

Hinsichtlich einiger Endpunkte traten nur 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. Außerdem werden für die Gesamtrate UE keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da dieser Endpunkt lediglich ergänzend dargestellt wird. Auch für Sensitivitätsanalysen wie Virologisches Ansprechen unter Verwendung der Ersetzungsmethode M=E oder

Biochemisches Ansprechen basierend auf der Untersuchung des Zentrallabors, werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Alter

In allen Studien wurde hinsichtlich des Alters ein Cut-off von 50 Jahren präspezifiziert. Dieser wird hier übernommen.

Rasse

Da in Deutschland der Großteil der Bevölkerung kaukasischer Herkunft ist, scheint eine isolierte Betrachtung der kaukasischen Patienten im Hinblick auf die Übertragbarkeit der Daten auf den deutschen Versorgungskontext sinnvoller als eine isolierte Betrachtung der asiatischen Patienten, wie in den Studien GS108 und GS110 definiert. Diese Kategorisierung wurde entsprechend auf beide Studien angewandt. Die Patienten der jeweiligen China-Kohorten sind alle asiatischer Herkunft und werden in der Meta-Analyse daher der Subgruppe der nicht-kaukasischen Patienten zugeordnet.

Region

Entsprechend der Präspezifizierung in den Studien GS108 und GS110 wird die Einteilung der Subgruppen in Ostasien, Europa, Nordamerika und Andere übernommen. Die Patienten der jeweiligen China-Kohorten stammen alle aus China und werden in der Meta-Analyse daher der Subgruppe der Patienten aus Ostasien zugeordnet.

HBV-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.

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.

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 [10]. Somit wird die Viruslast bei der Individualisierung der Therapie berücksichtigt. In den Studien GS108 und GS108-C wurde eine Einteilung in < bzw. $\geq 10^7$ IU/mL verwendet, wohingegen in den Studien GS110 und GS110-C ein Cut-off von 10^8 IU/mL präspezifiziert war. In der Meta-Analyse wird die Einteilung in < bzw. $\geq 10^7$ IU/mL verwendet, da sich dadurch ausgewogenere Subgruppengrößen ergeben. Zudem spricht man bereits ab 10^6 IU/mL von einer hohen Ausgangsviruslast [10].

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 einer der primären Parameter des Therapieansprechens bewertet [10]. Dementsprechend wird, in Übereinstimmung mit den präspezifizierten Trennwerten der Studien GS108 und GS110 sowie den jeweiligen China-Kohorten, eine Subgruppenanalyse bezüglich des ALT-Wertes zur Baseline (≤ 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 im vorliegenden Dossier verwendet.

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.

Zirrhose zu Baseline

Es erfolgte in den Studien keine Präspezifizierung von Subgruppenanalysen nach Zirrhose zu Baseline. Dennoch werden hier entsprechende Subgruppenanalysen zur Untersuchung der Krankheitsschwere präsentiert. Damit wird der Empfehlung des G-BA gefolgt [2].

HBeAg-Status zu Baseline

Zur weiteren Untersuchung der Krankheitsschwere wird eine Subgruppenanalyse getrennt nach HBeAg-Status zu Baseline dargestellt. Da in der Studie GS108 und der zugehörigen China-Kohorte ausschließlich HBeAg-negative Patienten und in der Studie GS110 und der zugehörigen China-Kohorte nur HBeAg-positive Patienten eingeschlossen wurden, waren keine Subgruppenanalysen nach HBeAg-Status präspezifiziert. Diese ergeben sich jedoch durch die jeweilige Studienpopulation. Damit dieser Subgruppenanalyse wird der Empfehlung des G-BA gefolgt [2].

Grundsätzlich erscheint eine biologische Plausibilität von Effektmodifikationen durch die Subgruppenvariable Geschlecht in der vorliegenden Fragestellung fraglich. Auch wenn in der Indikation allgemeine geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen – wie beispielsweise

höhere Inzidenzraten bei Männern, so sind diese nicht in Zusammenhang mit der Behandlung zu sehen sowie insbesondere nicht substanzspezifisch. Eine tatsächliche Effektmodifikation ist durch die Subgruppenvariablen Geschlecht somit nicht zu erwarten; entsprechend werden diese als nicht fazitrelevant erachtet. Im Folgenden werden diese Subgruppenanalysen daher zwar der Vollständigkeit halber durchgeführt und dargestellt, aber nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen.

Zwar war eine Subgruppenanalyse nach ALT zu Baseline in allen vier Studien präspezifiziert, dennoch ergeben sich durch den verwendeten Cut-Off in den in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Populationen der therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten unausgewogene Subgruppengrößen. Über alle Studien hinweg weisen lediglich etwa 11,0% der therapienaiven Patienten je Behandlungsarm einen ALT-Wert zu Baseline ≤ULN (nach Definition des Zentrallabors) auf. Bei den therapieerfahrenen Patienten liegt der Anteil im TAF-Arm bei 11,5% und im TDF-Arm bei 10,1%. Auch die vom G-BA geforderte Subgruppenaufteilung nach Zirrhose-Status zu Baseline führt zu vollkommen unausgewogenen Subgruppengrößen. Lediglich 6,2% aller therapienaiven TAF- und 9,4% aller therapienaiven TDF-Patienten weisen eine Zirrhose-Vorgeschichte zu Baseline auf. Bei den therapieerfahrenen Patienten sind die Anteile vergleichbar niedrig. Somit ist nicht davon auszugehen, dass eine Untersuchung nach ALT zu Baseline oder Zirrhose-Status zu Baseline eine valide und belastbare Aussage hinsichtlich der Krankheitsschwere ermöglicht. Dementsprechend werden diese Effektmodifikationen ebenfalls als nicht fazitrelevant eingestuft. Aus Gründen der Vollständigkeit werden diese Subgruppenanalysen somit zwar durchgeführt und dargestellt, aber nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen.

Im Weiteren werden die p-Werte der Interaktionstests zu dem Vergleich von TAF mit TDF dargestellt. Daran anschließend werden die Subgruppenanalysen, deren Interaktionstest signifikant ($p<0,05$) ist, detailliert beschrieben. Auf die detaillierte Darstellung nicht signifikanter Subgruppenanalysen ($p\geq0,05$) wird verzichtet, da diese keine Auswirkung auf das Gesamtfazit haben (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Subgruppenergebnisse, die auf einer signifikant heterogenen Meta-Analyse in der jeweiligen Subgruppe basieren, werden nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen.

Alle Interaktionstests aus Subgruppenanalysen kategorialer Endpunkte basieren auf dem RR. Für Endpunkte, für die in der Gesamtpopulation ein POR als Effektschätzer berechnet wurde, werden allerdings auch die Interaktionstests primär basierend auf dem POR berechnet. Diese werden in der folgenden Tabelle markiert. Interaktionstests für Subgruppenanalysen stetiger Endpunkte basieren auf der MD.

4.3.1.3.2.1 Übersicht der durchgeführten Interaktionstests bei therapienaiven Patienten

Tabelle 4-111: p-Werte der Interaktionstests aus RCT mit dem zbAM für therapienaive Patienten (basierend auf dem RR, POR bzw. der MD aus einer Meta-Analyse der Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, Woche 96)

Endpunktkategorie Endpunkt	**p-Wert des Interaktionstests**							
	Alter	**Geschlecht**	**Rasse**	**Region**	**HBV-DNA zu Baseline**	**ALT zu Baseline (Zentrallabor)**	**Zirrhose zu Baseline**	**HBeAg-Status zu Baseline**
Wirksamkeit								
Virologisches Ansprechen (HBV-DNA<LLOQ, M=F)	0,3088	0,7179	0,5980	0,8646	0,2295	0,8491	0,1792	0,7701
Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD)	0,3523	**0,0346**	0,7265	0,8524	**0,0496**	0,4704	0,7412	0,4269
HBeAg-Verlust[a]	0,8517	0,6680	0,7139	0,6028	0,1418	0,1090	0,9870	-[b]
Serokonversion (anti-HBe)[a]	0,4211	0,8359	0,6110	0,3976	0,3720	0,2618	0,5670	-[b]
HBsAg-Verlust[c]	0,4849	0,3601	0,8080	0,7289	0,4162	0,7365	0,5911	0,5617
Serokonversion (anti-HBs)[c]	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Unerwünschte Ereignisse								
Mortalität	Es verstarb kein Patient							
SUE	0,9608	0,1330	0,5194	0,8635	0,5381	0,7739	0,8791	0,5792
UE Grad 3-4	0,4476	0,6294	0,6344	0,9979	0,8113	0,9997	0,2692	0,8905
Therapieabbrüche aufgrund von UE[c]	0,7730	0,6149	0,1443	0,3248	0,4410	0,2723	0,8676	0,5919

Endpunktkategorie Endpunkt	**p-Wert des Interaktionstests**							
	Alter	**Geschlecht**	**Rasse**	**Region**	**HBV-DNA zu Baseline**	**ALT zu Baseline (Zentrallabor)**	**Zirrhose zu Baseline**	**HBeAg-Status zu Baseline**
Häufige unerwünschte Ereignisse								
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	0,9026	0,8516	0,8366	0,7454	0,5598	0,9694	0,3009	0,6013
Bauch aufgetrieben (PT)[c]	0,6394	0,7466	1,0000	0,3234	0,7970	0,4394	0,5423	0,7269
Schmerzen Oberbauch (PT)	0,6417	0,9538	0,7452	0,8595	0,2304	0,5601	0,6462	0,7026
Obstipation (PT)	0,6487	0,5319	0,7303	0,6553	0,6162	0,3486	0,7654	0,2068
Diarrhoe (PT)	0,7545	0,6382	0,8082	0,8387	0,9101	0,6268	0,7019	0,9402
Dyspepsie (PT)	0,7065	0,3957	0,1168	0,2947	0,2633	0,8816	0,9275	0,6304
Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT)[c]	0,3879	0,2454	1,0000	0,2265	**0,0006**	1,0000	0,2723	0,1709
Übelkeit (PT)	**0,0294**	0,7035	0,8998	0,5320	0,3097	0,3617	0,1051	0,2790
Zahnschmerzen (PT)[c]	0,0559	0,2242	0,7924	0,3942	0,4465	0,1967	0,4780	0,3381
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	0,7264	0,7372	0,4059	0,9499	0,0928	0,4148	0,2808	0,0925
Brustkorbbeschwerden (PT)[c]	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Ermüdung (PT)	0,9949	0,8665	0,2067	0,8419	0,7307	0,9921	0,2682	0,3812
Fieber (PT)[c]	0,2824	0,9261	0,4694	0,8333	0,8863	0,9091	0,6003	0,1964

Endpunktkategorie Endpunkt	**p-Wert des Interaktionstests**							
	Alter	**Geschlecht**	**Rasse**	**Region**	**HBV-DNA zu Baseline**	**ALT zu Baseline (Zentrallabor)**	**Zirrhose zu Baseline**	**HBeAg-Status zu Baseline**
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	0,5234	0,6711	0,4207	0,8799	0,8218	0,5609	0,9876	0,3787
Cholezystitis (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Steatosis hepatis (PT)[c]	0,9512	0,3805	0,7189	0,9412	0,6511	0,4146	0,6751	0,1225
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	0,7023	0,8619	0,3076	0,7916	0,4611	0,7911	0,9941	0,4495
Grippe (PT)[c]	0,7634	0,5196	0,8220	0,6193	0,3166	0,1258	0,5227	0,7189
Infektion der oberen Atemwege (PT)	0,5971	0,4736	0,9261	0,7472	0,3044	0,3857	0,8603	0,8506
Harnwegsinfektion (PT)[c]	0,0546	0,5705	0,6203	0,8346	0,3750	0,3422	1,0000	0,1449
Untersuchungen (SOC)	0,7898	0,5611	0,8689	0,3928	0,3621	0,6365	0,4822	0,2093
Amylase erhöht (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Cholesterin im Blut erniedrigt (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Parathormon im Blut erhöht (PT)[c]	0,0610	**0,0317**	1,0000	0,5312	0,4419	0,2278	0,5093	0,8606
Renale Kreatininclearance vermindert (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							

Endpunktkategorie Endpunkt	**p-Wert des Interaktionstests**							
	Alter	**Geschlecht**	**Rasse**	**Region**	**HBV-DNA zu Baseline**	**ALT zu Baseline (Zentrallabor)**	**Zirrhose zu Baseline**	**HBeAg-Status zu Baseline**
Gewicht erniedrigt (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	0,2277	0,9118	**0,0233**	0,2370	0,4825	0,6191	0,1568	0,3960
Appetit vermindert (PT)[c]	0,9149	0,0512	0,3347	0,4072	0,6744	0,9813	1,0000	**0,0040**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	0,7361	0,6559	0,5550	0,0787	0,1197	0,8038	**0,0145**	0,3847
Arthralgie (PT)[c]	0,8495	0,1504	0,5241	0,3163	0,5339	0,0732	0,3070	0,0842
Rückenschmerzen (PT)[c]	0,2095	0,3472	0,3629	0,6409	**0,0013**	0,9947	0,3502	**0,0260**
Bandscheiben-protrusion (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Osteoarthritis der Wirbelsäule (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	0,5818	0,3465	0,1128	0,4752	0,3094	0,6941	0,4846	0,7734
Schwindelgefühl (PT)	0,9768	0,6644	0,3285	0,8097	0,1014	0,3382	0,5099	0,1602
Kopfschmerz (PT)[c]	0,3068	0,2195	0,1445	0,1241	0,1630	0,7165	0,5129	0,6811
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	0,2084	**0,0419**	0,5398	0,7880	0,7614	0,6066	0,5232	0,8076

Endpunktkategorie Endpunkt	**p-Wert des Interaktionstests**							
	Alter	**Geschlecht**	**Rasse**	**Region**	**HBV-DNA zu Baseline**	**ALT zu Baseline (Zentrallabor)**	**Zirrhose zu Baseline**	**HBeAg-Status zu Baseline**
Husten (PT)[c]	0,2900	0,1956	0,3664	0,6822	0,1551	0,8640	0,8450	0,5938
Schmerzen im Oropharynx (PT)[c]	0,0624	**0,0483**	0,8840	0,5239	0,0732	0,7270	0,1749	0,1604
Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Cholezystitis (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)[c]	0,3143	0,1292	0,7298	0,4756	0,0541	0,9103	0,5097	**0,0149**
Zellulitis (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Pneumonie (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Untersuchungen (SOC)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Alaninaminotransferase erhöht (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)[c]	0,5510	0,7415	0,3238	0,1180	0,8703	0,3937	**0,0267**	0,4981
Hepatozelluläres Karzinom (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							

Endpunktkategorie Endpunkt	**p-Wert des Interaktionstests**							
	Alter	**Geschlecht**	**Rasse**	**Region**	**HBV-DNA zu Baseline**	**ALT zu Baseline (Zentrallabor)**	**Zirrhose zu Baseline**	**HBeAg-Status zu Baseline**
Häufige unerwünschte Ereignisse Grad 3-4								
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Pneumonie (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Untersuchungen (SOC)[c]	0,6499	0,9025	0,7429	0,6340	0,0852	1,0000	0,5617	0,7219
Alaninaminotransferase erhöht (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Aspartataminotransferase erhöht (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Hepatozelluläres Karzinom (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Häufige Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen								
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Hepatozelluläres Karzinom (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Nierenerkrankungen								

Endpunktkategorie Endpunkt	**p-Wert des Interaktionstests**							
	Alter	**Geschlecht**	**Rasse**	**Region**	**HBV-DNA zu Baseline**	**ALT zu Baseline (Zentrallabor)**	**Zirrhose zu Baseline**	**HBeAg-Status zu Baseline**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	0,5456	0,3941	0,1167	0,3459	0,6380	0,3019	0,7420	0,2327
Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Veränderung $eGFR_{CG}$	0,9185	0,3831	0,9788	0,8300	0,2502	0,9190	0,7007	0,5042
Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$	0,5376	**0,0423**	0,9787	0,6858	0,4573	0,9179	0,3732	0,3595
Veränderung UPCR	0,6383	0,6421	0,9901	0,5559	0,2760	0,0612	0,6643	0,9038
Veränderung UACR	0,7686	0,8015	0,5714	0,9779	0,5118	0,1773	0,6298	0,3740
Veränderungen der Knochendichte/Frakturen								
Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)[c]	1,0000	1,0000	1,0000	0,7643	1,0000	1,0000	1,0000	0,6586
Osteoporose (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Osteopenie (PT)[c]	0,5117	0,9337	0,2344	0,1437	0,7483	0,0613	1,0000	**0,0250**
Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte	0,1299	0,4227	0,6741	0,5496	0,7322	0,6553	0,4824	0,3749
Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule	0,1061	0,3274	0,1051	0,0639	0,7374	0,9409	0,1066	0,5451

Endpunktkategorie Endpunkt	**p-Wert des Interaktionstests**							
	Alter	**Geschlecht**	**Rasse**	**Region**	**HBV-DNA zu Baseline**	**ALT zu Baseline (Zentrallabor)**	**Zirrhose zu Baseline**	**HBeAg-Status zu Baseline**
Lebererkrankungen								
Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT)[c]	0,1146	0,2916	1,0000	1,0000	0,6327	0,6024	1,0000	**0,0080**

Fett gedruckt sind p-Werte, die zum Niveau α=0,05 signifikant sind.
a: Der Interaktionstest basiert auf einer Meta-Analyse der Studien GS110 und GS110-C.
b: Patienten der Studien GS110 und GS110-C waren zu Baseline alle HBeAg-positiv.
c: Interaktionstest basiert auf dem POR.

AASLD=American Association for the Study of Liver Disease, ALT=Alaninaminotransferase, anti-HBe=Antikörper gegen HBeAg, anti-HBs=Antikörper gegen HBsAg, DNA=Desoxyribonukleinsäure, $eGFR_{CG}$=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault, $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$=Kreatinin-basierte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI, F=Failure, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBsAg=Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, HLGT=High Level Group Term, HLT=High Level Term, LLOQ=Untere Quantifizierungsgrenze, M=Missing, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, SMQ=Standardisierte MedDRA Queries, SOC=Systemorganklasse, UACR=Albumin/Kreatinin-Ratio im Urin, UPCR=Protein/Kreatinin-Ratio im Urin

Tabelle 4-112: p-Werte der Interaktionstests aus RCT mit dem zbAM für therapieerfahrene Patienten (basierend auf dem RR, POR bzw. der MD aus einer Meta-Analyse der Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, Woche 96)

Endpunktkategorie Endpunkt	**p-Wert des Interaktionstests**							
	Alter	**Geschlecht**	**Rasse**	**Region**	**HBV-DNA zu Baseline**	**ALT zu Baseline (Zentrallabor)**	**Zirrhose zu Baseline**	**HBeAg-Status zu Baseline**
Wirksamkeit								
Virologisches Ansprechen (HBV-DNA<LLOQ, M=F)	0,4700	0,2128	0,1780	0,7359	0,8180	0,7982	0,9961	0,5743
Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD)	0,2603	0,7453	0,4916	0,9651	0,2798	0,5871	0,4176	0,6119

Endpunktkategorie Endpunkt	**p-Wert des Interaktionstests**							
	Alter	**Geschlecht**	**Rasse**	**Region**	**HBV-DNA zu Baseline**	**ALT zu Baseline (Zentrallabor)**	**Zirrhose zu Baseline**	**HBeAg-Status zu Baseline**
HBeAg-Verlust[a]	0,9067	0,2326	0,2742	0,6703	0,5063	0,3939	0,7906	-[b]
Serokonversion (anti-HBe)[a]	0,9594	0,5682	0,4015	0,7077	0,9086	0,9861	0,8516	-[b]
HBsAg-Verlust	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Serokonversion (anti-HBs)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Unerwünschte Ereignisse								
Mortalität	Es verstarb kein Patient							
SUE	0,6113	0,4288	0,1595	0,3030	0,6490	0,2996	0,3361	0,5071
UE Grad 3-4[c]	0,3620	0,3633	0,2979	0,5085	0,4216	0,4029	0,2451	0,3986
Therapieabbrüche aufgrund von UE	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Häufige unerwünschte Ereignisse								
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	0,9514	0,6492	0,2946	0,4400	0,9962	0,8679	0,9351	0,3363
Bauch aufgetrieben (PT)[c]	0,4857	0,1727	1,0000	0,0815	0,3626	1,0000	1,0000	0,5424
Abdominalschmerz (PT)	0,8264	0,2606	0,9362	0,4844	0,9790	0,3667	1,0000	0,6153
Schmerzen Oberbauch (PT)[c]	0,6897	0,3500	0,6976	0,3993	0,9010	0,6181	0,3687	0,1965
Chronische Gastritis (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Obstipation (PT)[c]	0,9962	0,5850	1,0000	0,4934	0,4001	0,6029	1,0000	0,6008

Endpunktkategorie Endpunkt	**p-Wert des Interaktionstests**							
	Alter	**Geschlecht**	**Rasse**	**Region**	**HBV-DNA zu Baseline**	**ALT zu Baseline (Zentrallabor)**	**Zirrhose zu Baseline**	**HBeAg-Status zu Baseline**
Diarrhoe (PT)	0,8655	0,3307	0,8157	0,8154	0,7077	0,9786	0,9761	0,2861
Dyspepsie (PT)	0,9100	0,9619	0,3619	0,8557	0,6224	0,8210	0,9833	0,9910
Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT)[c]	0,6736	0,8922	0,2178	0,6326	0,4005	0,4329	0,0780	0,9007
Übelkeit (PT)[c]	0,7462	0,1661	0,4173	0,3069	0,5601	0,0547	0,4357	0,8635
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	0,2653	0,9517	0,2144	0,1597	0,4295	0,2725	0,3253	0,5169
Brustkorbbeschwerden (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Ermüdung (PT)[c]	0,0591	0,6191	0,9681	0,3505	0,2546	0,4794	0,4420	0,6439
Fieber (PT)[c]	0,1261	0,1802	0,6256	0,5102	0,8984	0,1340	1,0000	0,1890
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	0,4379	0,9146	0,9902	0,6942	0,1362	0,8743	0,7110	0,3228
Grippe (PT)	0,9669	0,6921	0,9510	0,8092	0,4818	0,3446	0,6635	0,8751
Peritonsillarabszess (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Infektion der oberen Atemwege (PT)	0,3028	0,7074	0,4843	0,7978	0,0764	0,5155	0,6377	0,4918
Harnwegsinfektion (PT)[c]	0,1706	0,3501	0,6427	0,9216	0,3480	0,1102	0,2002	0,0998

Endpunktkategorie Endpunkt	**p-Wert des Interaktionstests**							
	Alter	**Geschlecht**	**Rasse**	**Region**	**HBV-DNA zu Baseline**	**ALT zu Baseline (Zentrallabor)**	**Zirrhose zu Baseline**	**HBeAg-Status zu Baseline**
Untersuchungen (SOC)	0,6077	0,6841	0,7417	0,8148	0,9330	0,9446	0,9083	0,9063
Parathormon im Blut erhöht (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Thrombozytenzahl vermindert (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Gewicht erniedrigt (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	0,3400	0,6194	0,6345	0,6446	0,9432	0,2379	0,1087	0,1997
Hyperurikämie (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	0,1754	0,6105	0,2117	0,8388	0,6040	0,1980	0,6255	0,4766
Arthralgie (PT)	0,0583	0,5800	0,7876	0,9737	0,8030	0,5145	0,6212	0,4223
Rückenschmerzen (PT)[c]	0,7069	0,6225	0,7605	0,1390	**0,0182**	**0,0483**	0,0966	0,1088
Muskelschwäche (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Myalgie (PT)[c]	0,6167	0,9090	0,6234	0,7466	0,8075	0,6005	0,8980	0,7732
Schmerzen in einer Extremität (PT)	0,5388	0,8540	0,7738	0,9352	0,7955	0,2693	0,3388	0,7284

Endpunktkategorie Endpunkt	**p-Wert des Interaktionstests**							
	Alter	**Geschlecht**	**Rasse**	**Region**	**HBV-DNA zu Baseline**	**ALT zu Baseline (Zentrallabor)**	**Zirrhose zu Baseline**	**HBeAg-Status zu Baseline**
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	0,8391	0,9755	0,6243	0,9543	0,1556	0,1338	0,2311	**0,0209**
Schwindelgefühl (PT)[c]	0,2845	0,2238	0,7817	0,9378	0,8409	0,4341	0,1131	0,5583
Kopfschmerz (PT)	0,8716	0,8244	0,3575	0,8595	0,0677	0,2557	0,2717	**0,0170**
Proteinurie (PT)[d]	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	0,2456	0,8014	0,4500	0,7494	0,8430	0,1661	0,6745	0,4559
Husten (PT)[c]	0,4145	0,9075	0,5552	0,6920	0,7768	**0,0040**	0,4727	0,1194
Schmerzen im Oropharynx (PT)[c]	0,8425	0,4987	0,8383	0,7444	0,5470	0,5017	1,0000	0,6988
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	0,2451	0,3739	0,6116	0,7893	0,5575	0,9413	0,0728	0,2255
Ausschlag (PT)[c]	0,2954	0,2323	0,8560	0,8369	**0,0253**	0,3202	0,8073	0,5367
Gefäßerkrankungen (SOC)	0,3187	0,7489	0,8412	0,6188	0,5047	0,6158	0,7913	**0,0253**
Hypertonie (PT)	0,3898	0,8043	0,9401	0,4828	0,6650	0,6908	0,4037	**0,0468**
Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							

Endpunktkategorie Endpunkt	**p-Wert des Interaktionstests**							
	Alter	**Geschlecht**	**Rasse**	**Region**	**HBV-DNA zu Baseline**	**ALT zu Baseline (Zentrallabor)**	**Zirrhose zu Baseline**	**HBeAg-Status zu Baseline**
Harnstein (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Häufige unerwünschte Ereignisse Grad 3-4								
Untersuchungen (SOC)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Alaninaminotransferase erhöht (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Häufige Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen								
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Übelkeit (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Nierenerkrankungen								
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	**0,0065**	0,3801	0,3119	0,5823	0,0962	0,7267	0,9376	0,4594
Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Veränderung $eGFR_{CG}$	0,9349	0,6022	0,7349	0,8120	0,5438	0,7663	0,4994	0,8273
Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$	0,9369	0,7540	0,9481	0,9490	0,3087	0,8013	0,9503	0,3356
Veränderung UPCR	0,4697	0,2813	0,6810	0,7955	0,7866	0,2746	0,5808	0,6559
Veränderung UACR	0,5753	0,7376	0,3133	0,2552	0,5508	0,6876	0,9979	0,9868

Endpunktkategorie Endpunkt	**p-Wert des Interaktionstests**							
	Alter	**Geschlecht**	**Rasse**	**Region**	**HBV-DNA zu Baseline**	**ALT zu Baseline (Zentrallabor)**	**Zirrhose zu Baseline**	**HBeAg-Status zu Baseline**
Veränderungen der Knochendichte/Frakturen								
Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Osteoporose (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Osteopenie (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							
Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte	0,3831	0,6547	0,8752	0,1149	0,4096	0,5365	0,5894	0,2726
Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule	0,4783	0,8439	0,5285	0,6401	0,9196	0,1685	0,3114	0,0949
Lebererkrankungen								
Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt							

Fett gedruckt sind p-Werte, die zum Niveau α=0,05 signifikant sind.
a: Der Interaktionstest basiert auf einer Meta-Analyse der Studien GS110 und GS110-C
b: Patienten der Studien GS110 und GS110-C waren zu Baseline alle HBeAg-positiv.
c: Interaktionstest basiert auf dem POR
d: Der PT Proteinurie ist der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwerge zugeordnet, welche unter Nierenerkrankungen betrachtet wird.

AASLD=American Association for the Study of Liver Disease, ALT=Alaninaminotransferase, anti-HBe=Antikörper gegen HBeAg, anti-HBs=Antikörper gegen HBsAg, DNA=Desoxyribonukleinsäure, $eGFR_{CG}$=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault, $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$=Kreatinin-basierte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI, F=Failure, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBsAg=Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, HLGT=High Level Group Term, HLT=High Level Term, LLOQ=Untere Quantifizierungsgrenze, M=Missing, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, SMQ=Standardisierte MedDRA Queries, SOC=Systemorganklasse, UACR=Albumin/Kreatinin-Ratio im Urin, UPCR=Protein/Kreatinin-Ratio im Urin

4.3.1.3.2.1.1 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen für therapienaive Patienten (basierend auf einer Meta-Analyse der Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, Woche 96)

Es wurden Subgruppenanalysen für alle Endpunkte durchgeführt, für die eine ausreichende Anzahl an Patienten mit Ereignis (≥11 in der Gesamtpopulation) vorlag, so dass Subgruppenanalysen sinnvoll sind. Tabelle 4-111 zeigt die Ergebnisse aller durchgeführten Interaktionstests. Darauf folgend werden die Subgruppenanalysen detailliert 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 <LLOQ, M=F)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD)

Es besteht eine Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,0346). In der Gruppe der männlichen Patienten beträgt das RR [95%-KI] 1,23 [1,06; 1,43] mit p=0,0077 und in der Gruppe der weiblichen Patienten beträgt es 1,78 [1,31; 2,42] mit p=0,0002. Da somit in beiden Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF besteht, handelt es sich hierbei um eine quantitative Interaktion. Des Weiteren ist eine tatsächliche Effektmodifikation durch Geschlecht ohnehin nicht zu erwarten, weshalb diese nicht fazitrelevant ist.

Eine weitere Effektmodifikation besteht durch HBV-DNA zu Baseline (p=0,0496). In der Gruppe der Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $<10^7$ IU/mL beträgt das RR [95%-KI] 1,63 [1,26; 2,11] mit p=0,0002 und in der Gruppe der Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $\geq 10^7$ IU/mL beträgt es 1,20 [1,03; 1,41] mit p=0,0218. Da somit in beiden Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF besteht, handelt es sich hierbei um eine quantitative Interaktion, welche nicht fazitrelevant ist.

Serologisches Ansprechen (HBeAg-/HBsAg-Verlust und Serokonversion

HBeAg-Verlust

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Serokonversion (anti-HBe)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

HBsAg-Verlust

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Serokonversion (anti-HBs)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Mortalität

Es verstarb kein Patient.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Unerwünschte Ereignisse von Interesse

Häufige unerwünschte Ereignisse

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Bauch aufgetrieben (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Schmerzen Oberbauch (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Obstipation (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Diarrhoe (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Dyspepsie (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT)

Es besteht eine Effektmodifikation durch HBV-DNA zu Baseline (p=0,0006). In der Gruppe der Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $<10^7$ IU/mL beträgt das POR [95%-KI] 4,68 [1,06; 20,71] mit p=0,0420 und in der Gruppe der Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $\geq 10^7$ IU/mL beträgt es 0,11 [0,02; 0,52] mit p=0,0053. Demnach besteht bei Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $<10^7$ IU/mL ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von TAF, der jedoch nur geringfügig und daher nicht fazitrelevant ist und bei Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $\geq 10^7$ IU/mL ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF.

Übelkeit (PT)

Es besteht eine Effektmodifikation durch Alter (p=0,0294). In der Subgruppe der Patienten <50 Jahre beträgt das RR [95%-KI] 1,70 [0,78; 3,72] mit p=0,1845 und in der Gruppe der Patienten ≥50 Jahre beträgt es 0,37 [0,12; 1,14] mit p=0,0836. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Zahnschmerzen (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Brustkorbbeschwerden (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Ermüdung (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Fieber (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Cholezystitis (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Steatosis hepatis (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Grippe (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Infektion der oberen Atemwege (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Harnwegsinfektion (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Untersuchungen (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Amylase erhöht (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Cholesterin im Blut erniedrigt (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Parathormon im Blut erhöht (PT)

Es besteht eine Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,0317). In der Subgruppe der männlichen Patienten beträgt das POR [95%-KI] 0,24 [0,05; 1,10] mit p=0,0671 und in der Gruppe der weiblichen Patienten beträgt es 4,39 [0,51; 38,01] mit p=0,1797. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht und eine tatsächliche Effektmodifikation durch Geschlecht ohnehin nicht zu erwarten ist, ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Renale Kreatininclearance vermindert (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Gewicht erniedrigt (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)

Es besteht eine Effektmodifikation durch Rasse (p=0,0233). In der Subgruppe der kaukasischen Patienten beträgt das RR [95%-KI] 0,20 [0,04; 1,01] mit p=0,0508 und in der Gruppe der nicht-kaukasischen Patienten beträgt es 1,42 [0,85; 2,35] mit p=0,1773. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Appetit vermindert (PT)

Es besteht eine Effektmodifikation durch HBeAg-Status zu Baseline (p=0,0040). In der Subgruppe der HBeAg-positiven Patienten beträgt das POR [95%-KI] 1,12 [0,39; 3,19] mit p=0,8310 und in der Gruppe der HBeAg-negativen Patienten beträgt es 0,08 [0,02; 0,34] mit p=0,0008. Bei HBeAg-negativen Patienten besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)

Es besteht eine Effektmodifikation durch Zirrhose zu Baseline (p=0,0145). In der Subgruppe der Patienten mit Zirrhose zu Baseline beträgt das RR [95%-KI] 4,85 [1,18; 19,85] mit p=0,0283 und in der Gruppe der Patienten ohne Zirrhose oder unbestimmtem/unbekanntem Zirrhose-Status zu Baseline beträgt es [95%-KI] 0,80 [0,58; 1,10] mit p=0,1671. Bei Patienten mit Zirrhose zu Baseline besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von TAF. Da jedoch die Aussagekraft der Subgruppenanalyse aufgrund der sehr unausgewogenen Gruppengrößen zweifelhaft ist, ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Arthralgie (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Rückenschmerzen (PT)

Es besteht eine Effektmodifikation durch HBV-DNA zu Baseline (p=0,0013). In der Gruppe der Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $<10^7$ IU/mL beträgt das POR [95%-KI] 2,71 [1,25; 5,89] mit p=0,0117 und in der Gruppe der Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $\geq 10^7$ IU/mL beträgt es 0,45 [0,20; 0,97] mit p=0,0427. Demnach besteht bei Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $<10^7$ IU/mL ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von TAF und bei Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $\geq 10^7$ IU/mL ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF, der jedoch nur geringfügig und daher nicht fazitrelevant ist.

Eine weitere Effektmodifikation besteht durch HBeAg-Status zu Baseline (p=0,0260). In der Subgruppe der HBeAg-positiven Patienten beträgt das POR [95%-KI] 0,74 [0,38; 1,43] mit p=0,3664 und in der Gruppe der HBeAg-negativen Patienten beträgt es 2,83 [1,06; 7,58] mit p=0,0381. Bei HBeAg-negativen Patienten besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von TAF, der jedoch nur geringfügig und daher nicht fazitrelevant ist.

Bandscheibenprotrusion (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Osteoarthritis der Wirbelsäule (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Osteopenie (PT)

Die Ergebnisse hierzu werden im Rahmen der Analyse der Veränderungen der Knochendichte/Frakturen betrachtet und sind weiter unten in diesem Abschnitt aufgeführt.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Schwindelgefühl (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Kopfschmerz (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)

Es besteht eine Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,0419). In der Subgruppe der männlichen Patienten beträgt das RR [95%-KI] 0,99 [0,65; 1,51] mit p=0,9655 und in der Gruppe der weiblichen Patienten beträgt es 2,18 [1,16; 4,08] mit p=0,0154. Bei weiblichen Patienten besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von TAF. Da jedoch eine tatsächliche Effektmodifikation durch Geschlecht nicht zu erwarten ist, ist diese nicht fazitrelevant.

Husten (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Schmerzen im Oropharynx (PT)

Es besteht eine Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,0483). In der Subgruppe der männlichen Patienten beträgt das POR [95%-KI] 0,66 [0,25; 1,75] mit p=0,3997 und in der Gruppe der weiblichen Patienten beträgt es 2,75 [0,98; 7,69] mit p=0,0540. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht und eine tatsächliche Effektmodifikation durch Geschlecht ohnehin nicht zu erwarten ist, ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Cholezystitis (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Es besteht eine Effektmodifikation durch HBeAg-Status zu Baseline (p=0,0149). In der Subgruppe der HBeAg-positiven Patienten beträgt das POR [95%-KI] 2,61 [0,60; 11,38] mit p=0,2016 und in der Gruppe der HBeAg-negativen Patienten beträgt es 0,23 [0,06; 0,83] mit p=0,0248. Bei HBeAg-negativen Patienten besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF.

Zellulitis (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Pneumonie (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Untersuchungen (SOC)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Alaninaminotransferase erhöht (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)

Es besteht eine Effektmodifikation durch Zirrhose zu Baseline (p=0,0267). In der Subgruppe der Patienten mit Zirrhose zu Baseline beträgt das POR [95%-KI] 0,08 [0,01; 0,63], mit p=0,0161 und in der Gruppe der Patienten ohne Zirrhose oder unbestimmtem/unbekanntem Zirrhose-Status zu Baseline beträgt es 1,25 [0,35; 4,47] mit p=0,7333. Bei Patienten mit Zirrhose zu Baseline besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF. Da jedoch die Aussagekraft der Subgruppenanalyse aufgrund der sehr unausgewogenen Gruppengrößen zweifelhaft ist, ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Hepatozelluläres Karzinom (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Häufige unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Pneumonie (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Untersuchungen (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Alaninaminotransferase erhöht (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Aspartataminotransferase erhöht (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Hepatozelluläres Karzinom (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Häufige Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Hepatozelluläres Karzinom (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Nierenerkrankungen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Nierenfunktionsstörungen

Veränderung $eGFR_{CG}$

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$

Es besteht eine Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,0423). In der Subgruppe der männlichen Patienten beträgt die MD [95%-KI] 2,52 [1,13; 3,92] mit p=0,0004 und in der

Gruppe der weiblichen Patienten beträgt sie 0,15 [-1,67; 1,97] mit p=0,8712. Bei männlichen Patienten besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF. Da jedoch eine tatsächliche Effektmodifikation durch Geschlecht nicht zu erwarten ist, ist diese nicht fazitrelevant.

Strukturelle Nierenschädigung

Veränderung UPCR

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Veränderung UACR

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Veränderungen der Knochendichte/Frakturen

Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Osteoporose (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Osteopenie (PT)

Es besteht eine Effektmodifikation durch HBeAg-Status zu Baseline (p=0,0250). In der Subgruppe der HBeAg-positiven Patienten beträgt das POR [95%-KI] 0,10 [0,02; 0,53] mit p=0,0074 und in der Gruppe der HBeAg-negativen Patienten beträgt es 1,76 [0,27; 11,57] mit p=0,5550. Bei HBeAg-positiven Patienten besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF.

Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Lebererkrankungen

Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT)

Es besteht eine Effektmodifikation durch HBeAg-Status zu Baseline (p=0,0080). In der Subgruppe der HBeAg-positiven Patienten beträgt das POR [95%-KI] 0,05 [0,01; 0,32] mit p=0,0016 und in der Gruppe der HBeAg-negativen Patienten beträgt es 1,79 [0,27; 11,81] mit p=0,5443. Bei HBeAg-positiven Patienten besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF.

4.3.1.3.2.1.2 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen für therapieerfahrene Patienten (basierend auf einer Meta-Analyse der Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, Woche 96)

Es wurden Subgruppenanalysen für alle Endpunkte durchgeführt, für die eine ausreichende Anzahl an Patienten mit Ereignis (≥11 in der Gesamtpopulation) vorlag, so dass Subgruppenanalysen sinnvoll sind. Tabelle 4-112 zeigt die Ergebnisse aller durchgeführten Interaktionstests. Darauf folgend werden die Subgruppenanalysen detailliert 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 <LLOQ, M=F)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Serologisches Ansprechen (HBeAg-/HBsAg-Verlust und Serokonversion)

HBeAg-Verlust

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Serokonversion (anti-HBe)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

HBsAg-Verlust

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Serokonversion (anti-HBs)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Mortalität

Es verstarb kein Patient.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Unerwünschte Ereignisse von Interesse

Häufige unerwünschte Ereignisse

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Bauch aufgetrieben (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Abdominalschmerz (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Schmerzen Oberbauch (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Chronische Gastritis (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Obstipation (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Diarrhoe (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Dyspepsie (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Übelkeit (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Brustkorbbeschwerden (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Ermüdung (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Fieber (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Grippe (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Peritonsillarabszess (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Infektion der oberen Atemwege (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Harnwegsinfektion (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Untersuchungen (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Parathormon im Blut erhöht (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Thrombozytenzahl vermindert (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Gewicht erniedrigt (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Hyperurikämie (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Arthralgie (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Rückenschmerzen (PT)

Es besteht eine Effektmodifikation durch HBV-DNA zu Baseline (p=0,0182). In der Gruppe der Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $<10^7$ IU/mL beträgt das POR [95%-KI] 0,27 [0,07; 0,95] mit p=0,0421 und in der Gruppe der Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $\geq 10^7$ IU/mL beträgt es 1,95 [0,68; 5,58] mit p=0,2124. Bei Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $<10^7$ IU/mL besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF.

Eine weitere Effektmodifikation besteht durch ALT zu Baseline (Zentrallabor) (p=0,0483). In der Gruppe der Patienten mit ALT zu Baseline ≤ULN beträgt das POR [95%-KI] 0,01 [0,00; 0,90] mit p=0,0455 und in der Gruppe der Patienten mit ALT zu Baseline >ULN beträgt es 1,01 [0,44; 2,29] mit p=0,9884. Bei Patienten mit ALT zu Baseline ≤ULN besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF. Da jedoch die Aussagekraft der Subgruppenanalyse aufgrund der sehr unausgewogenen Gruppengrößen zweifelhaft ist, ist diese Effektmodifikation nicht relevant.

Muskelschwäche (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Myalgie (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Schmerzen in einer Extremität (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Es besteht eine Effektmodifikation durch HBeAg-Status zu Baseline (p=0,0209). In der Subgruppe der HBeAg-positiven Patienten beträgt das RR [95%-KI] 0,64 [0,38; 1,07] mit p=0,0895 und in der Gruppe der HBeAg-negativen Patienten beträgt es 2,23 [0,88; 5,64] mit p=0,0893. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist diese Effektmodifikation nicht relevant.

Schwindelgefühl (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Kopfschmerz (PT)

Es besteht eine Effektmodifikation durch HBeAg-Status zu Baseline (p=0,0170). In der Subgruppe der HBeAg-positiven Patienten beträgt das RR [95%-KI] 0,34 [0,15; 0,73] mit p=0,0059 und in der Gruppe der HBeAg-negativen Patienten beträgt es 2,01 [0,58; 6,98] mit

p=0,2735. Bei HBeAg-positiven Patienten besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Die Ergebnisse hierzu werden im Rahmen der Analyse der Nierenerkrankungen betrachtet und sind weiter unten in diesem Abschnitt aufgeführt.

Proteinurie (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Husten (PT)

Es besteht eine Effektmodifikation durch ALT zu Baseline (Zentrallabor) (p=0,0040). In der Gruppe der Patienten mit ALT zu Baseline ≤ULN beträgt das POR [95%-KI] 0,00 [0,00; 0,17] mit p=0,0033 und in der Gruppe der Patienten mit ALT zu Baseline >ULN beträgt es 0,97 [0,52; 1,83] mit p=0,9312. Bei Patienten mit ALT zu Baseline ≤ULN besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF. Da jedoch die Aussagekraft der Subgruppenanalyse aufgrund der sehr unausgewogenen Gruppengrößen zweifelhaft ist, ist diese Effektmodifikation nicht relevant.

Schmerzen im Oropharynx (PT)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Ausschlag (PT)

Es besteht eine Effektmodifikation durch HBV-DNA zu Baseline (p=0,0253). In der Gruppe der Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $<10^7$ IU/mL beträgt das POR [95%-KI] 4,60 [0,72; 29,44] mit p=0,1069 und in der Gruppe der Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $\geq 10^7$ IU/mL beträgt es 0,32 [0,08; 1,33] mit p=0,1160. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist diese Effektmodifikation nicht relevant.

Gefäßerkrankungen (SOC)

Es besteht eine Effektmodifikation durch HBeAg-Status zu Baseline (p=0,0253). In der Subgruppe der HBeAg-positiven Patienten beträgt das RR [95%-KI] 1,76 [0,37; 8,44] mit p=0,4795 und in der Gruppe der HBeAg-negativen Patienten beträgt es 0,09 [0,01; 0,72] mit p=0,0234. Bei HBeAg-negativen Patienten besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF.

Hypertonie (PT)

Es besteht eine Effektmodifikation durch HBeAg-Status zu Baseline (p=0,0468). In der Subgruppe der HBeAg-positiven Patienten beträgt das RR [95%-KI] 1,39 [0,28; 6,86] mit p=0,6867 und in der Gruppe der HBeAg-negativen Patienten beträgt es 0,05 [0,00; 0,88] mit p=0,0403. Bei HBeAg-negativen Patienten besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF.

Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Harnstein (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Häufige unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Untersuchungen (SOC)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Alaninaminotransferase erhöht (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Häufige Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Übelkeit (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Nierenerkrankungen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Es besteht eine Effektmodifikation durch Alter (p=0,0065). In der Subgruppe der Patienten <50 Jahre beträgt das RR [95%-KI] 2,44 [0,85; 6,98] mit p=0,0963 und in der Gruppe der Patienten ≥50 Jahre beträgt es 0,36 [0,14; 0,88] mit p=0,0254. Bei Patienten ≥50 Jahre besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF.

Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Nierenfunktionsstörungen

Veränderung $eGFR_{CG}$

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Strukturelle Nierenschädigung

Veränderung UPCR

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Veränderung UACR

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Veränderungen der Knochendichte/Frakturen

Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Osteoporose (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Osteopenie (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule

Es zeigen sich keine Effektmodifikationen.

Lebererkrankungen

Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen für therapienaive Patienten (basierend auf einer Meta-Analyse der Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, Woche 96)

4.3.1.3.2.2.1 Subgruppenanalysen für Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.2.2 Subgruppenanalysen für Serologisches Ansprechen (HBeAg-/HBsAg-Verlust und Serokonversion)

HBeAg-Verlust

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Serokonversion (anti-HBe)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

HBsAg-Verlust

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Serokonversion (anti-HBs)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.2.3 Subgruppenanalysen für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD)

Tabelle 4-113: Subgruppenergebnisse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Patienten aus der ITT-Population mit ALT > ULN zu Baseline, Woche 96)

Subgruppen-variable ***Subgruppe*** Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert**
Geschlecht					
Männlich					
GS108	111	58 (52,3)	55	25 (45,5)	1,15 [0,82; 1,61], 0,4214 1,31 [0,69; 2,51], 0,4102
GS108-C	36	25 (69,4)	16	7 (43,8)	1,59 [0,87; 2,88], 0,1289 2,92 [0,87; 9,86], 0,0839

Subgruppen-variable ***Subgruppe*** Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert**
GS110	233	139 (59,7)	137	67 (48,9)	1,22 [1,00; 1,49], 0,0528 1,54 [1,01; 2,36], 0,0449
GS110-C	48	36 (75,0)	23	14 (60,9)	1,23 [0,85; 1,78], 0,2638 1,93 [0,67; 5,58], 0,2255
Weiblich					
GS108	90	37 (41,1)	42	8 (19,0)	2,16 [1,10; 4,22], 0,0246 2,97 [1,23; 7,13], 0,0151
GS108-C	15	10 (66,7)	8	2 (25,0)	2,67 [0,76; 9,33], 0,1248 6,00 [0,87; 41,21], 0,0684
GS110	155	75 (48,4)	65	16 (24,6)	1,97 [1,25; 3,10], 0,0036 2,87 [1,50; 5,48], 0,0014
GS110-C	23	17 (73,9)	8	5 (62,5)	1,18 [0,66; 2,13], 0,5768 1,70 [0,31; 9,37], 0,5424
				p-Wert des Interaktionstest	0,0346
HBV-DNA zu Baseline					
<10^7 IU/mL					
GS108	167	76 (45,5)	83	26 (31,3)	1,45 [1,01; 2,08], 0,0415 1,83 [1,05; 3,19], 0,0327
GS108-C	40	27 (67,5)	21	7 (33,3)	2,03 [1,07; 3,85], 0,0312 4,15 [1,35; 12,77], 0,0129
GS110	98	45 (45,9)	50	10 (20,0)	2,30 [1,27; 4,16], 0,0061 3,40 [1,53; 7,55], 0,0027
GS110-C	16	11 (68,8)	7	4 (57,1)	1,20 [0,58; 2,48], 0,6155 1,65 [0,26; 10,31], 0,5922
≥10^7 IU/mL					
GS108	34	19 (55,9)	14	7 (50,0)	1,12 [0,61; 2,04], 0,7177 1,27 [0,36; 4,41], 0,7103
GS108-C	11	8 (72,7)	3	2 (66,7)	1,09 [0,45; 2,63], 0,8460 1,33 [0,09; 20,71], 0,8371
GS110	290	169 (58,3)	152	73 (48,0)	1,21 [1,00; 1,47], 0,0482 1,51 [1,02; 2,24], 0,0402
GS110-C	55	42 (76,4)	24	15 (62,5)	1,22 [0,87; 1,72], 0,2523 1,94 [0,69; 5,45], 0,2098
				p-Wert des Interaktionstest	0,0496

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

Studie	TAF Ereignisse	TAF Gesamt	TDF Ereignisse	TDF Gesamt	RR	95%-KI	Gewichtung
Geschlecht: männlich							
GS108	58	111	25	55	1,15	[0,82; 1,61]	17,7%
GS108-C	25	36	7	16	1,59	[0,87; 2,88]	7,0%
GS110	139	233	67	137	1,22	[1,00; 1,49]	34,0%
GS110-C	36	48	14	23	1,23	[0,85; 1,78]	15,8%
Modell mit zufälligen Effekten	258	428	113	231	1,23	[1,06; 1,43]	74,4%
Heterogenität: I^2 = 0%, p = 0,8348							
Test auf Effekt in der Subgruppe: p = 0,0077							
Geschlecht: weiblich							
GS108	37	90	8	42	2,16	[1,10; 4,22]	5,6%
GS108-C	10	15	2	8	2,67	[0,76; 9,33]	1,7%
GS110	75	155	16	65	1,97	[1,25; 3,10]	11,1%
GS110-C	17	23	5	8	1,18	[0,66; 2,13]	7,1%
Modell mit zufälligen Effekten	139	283	31	123	1,78	[1,31; 2,42]	25,6%
Heterogenität: I^2 = 0%, p = 0,3918							
Test auf Effekt in der Subgruppe: p = 0,0002							
Modell mit zufälligen Effekten	**397**	**711**	**144**	**354**	**1,36**	**[1,15; 1,60]**	**100,0%**
Heterogenität: I^2 = 19%, p = 0,2821							
Test auf Subgruppenunterschied: p = 0,0346							

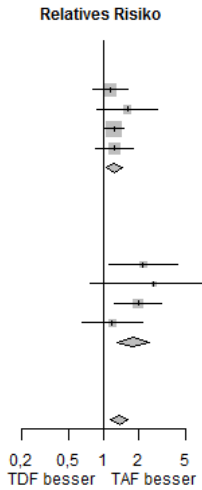


Abbildung 366: Meta-Analyse zu Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Studie	TAF Ereigisse	TAF Gesamt	TDF Ereignisse	TDF Gesamt	OR	95%-KI	Gewichtung
Geschlecht: männlich							
GS108	58	111	25	55	1,31	[0,69; 2,51]	17,3%
GS108-C	25	36	7	16	2,92	[0,87; 9,86]	4,9%
GS110	139	233	67	137	1,54	[1,01; 2,36]	40,2%
GS110-C	36	48	14	23	1,93	[0,67; 5,58]	6,4%
Modell mit zufälligen Effekten	258	428	113	231	1,58	[1,15; 2,19]	68,8%
Heterogenität: I^2 = 0%, p = 0,6960							
Test auf Effekt in der Subgruppe: p = 0,0055							
Geschlecht: weiblich							
GS108	37	90	8	42	2,97	[1,23; 7,13]	9,4%
GS108-C	10	15	2	8	6,00	[0,87; 41,21]	2,0%
GS110	75	155	16	65	2,87	[1,50; 5,48]	17,4%
GS110-C	17	23	5	8	1,70	[0,31; 9,37]	2,5%
Modell mit zufälligen Effekten	139	283	31	123	2,91	[1,80; 4,72]	31,2%
Heterogenität: I^2 = 0%, p = 0,8191							
Test auf Effekt in der Subgruppe: p < 0,0001							
Modell mit zufälligen Effekten	**397**	**711**	**144**	**354**	**1,92**	**[1,46; 2,51]**	**100,0%**
Heterogenität: I^2 = 0%, p = 0,4734							
Test auf Subgruppenunterschied: p = 0,0402							

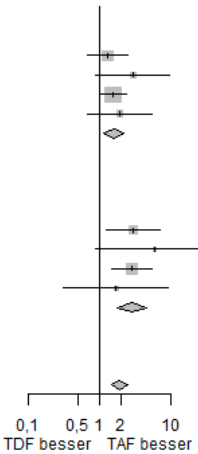


Abbildung 367: Meta-Analyse zu Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

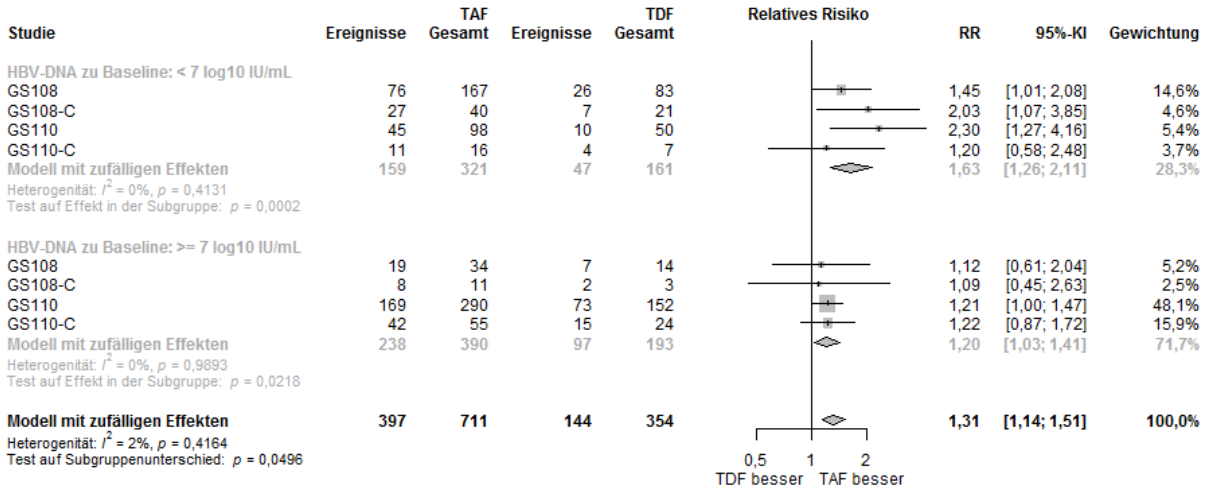


Abbildung 368: Meta-Analyse zu Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD), stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

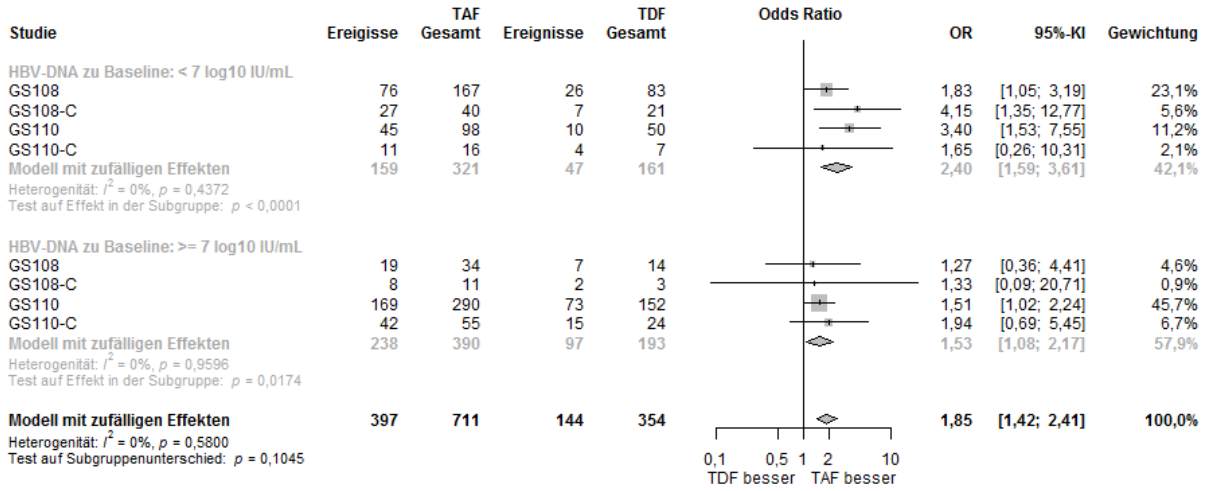


Abbildung 369: Meta-Analyse zu Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD), stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

4.3.1.3.2.2.4 Subgruppenanalysen für Mortalität

Es verstarb kein Patient.

4.3.1.3.2.2.5 Subgruppenanalysen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.2.6 Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.2.7 Subgruppenanalysen für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.2.8 Subgruppenanalysen für häufige unerwünschte Ereignisse

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Bauch aufgetrieben (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Schmerzen Oberbauch (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Obstipation (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Diarrhoe (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Dyspepsie (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT)

Tabelle 4-114: Subgruppenergebnisse für häufige UE - Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Subgruppen-variable ***Subgruppe*** Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert**
HBV-DNA zu Baseline					
<10^7 IU/mL					
GS108	175	2 (1,1)	85	0	POR: 4,44 [0,23; 85,77], 0,3234 2,44 [0,12; 50,33], 0,5628 2,46 [0,12; 51,89], 0,5619
GS108-C	42	0	23	0	n.b.
GS110	102	6 (5,9)	52	0	POR: 4,76 [0,85; 26,61], 0,0754 6,69 [0,38; 116,49], 0,1924 7,07 [0,39; 128,03], 0,1855
GS110-C	17	0	8	0	n.b.
≥10^7 IU/mL					
GS108	34	0	14	1 (7,1)	POR: 0,03 [0,00; 2,42], 0,1191 0,14 [0,01; 3,31], 0,2249 0,13 [0,00; 3,40], 0,2210
GS108-C	11	0	3	2 (66,7)	POR: 0,01 [0,00; 0,21], 0,0048 0,07 [0,00; 1,12], 0,0596 0,03 [0,00; 0,85], 0,0400
GS110	291	2 (0,7)	152	3 (2,0)	POR: 0,32 [0,05; 2,02], 0,2242 0,35 [0,06; 2,06], 0,2450 0,34 [0,06; 2,08], 0,2449
GS110-C	55	0	24	0	n.b.
				p-Wert des Interaktionstest	0,0006

DNA=Desoxyribonukleinsäure, HBV=Hepatitis-B-Virus, IU=Internationale Einheit, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

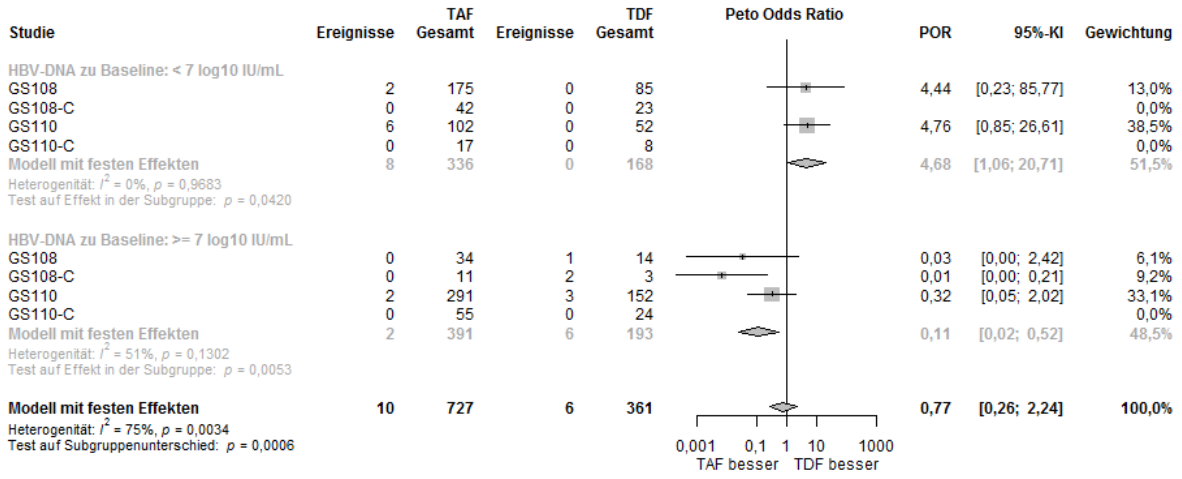


Abbildung 370: Meta-Analyse zu häufige UE - Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT), stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

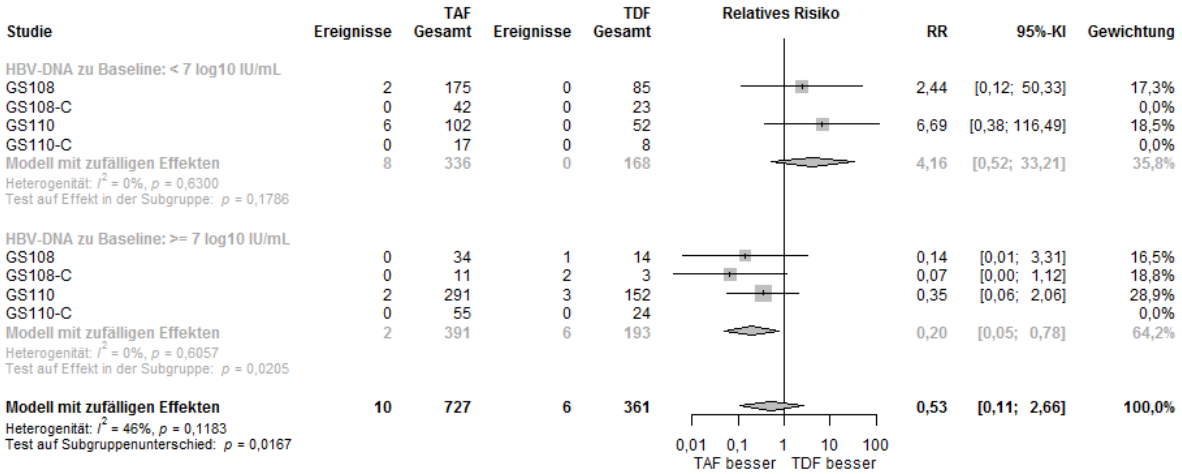


Abbildung 371: Meta-Analyse zu häufige UE - Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT), stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

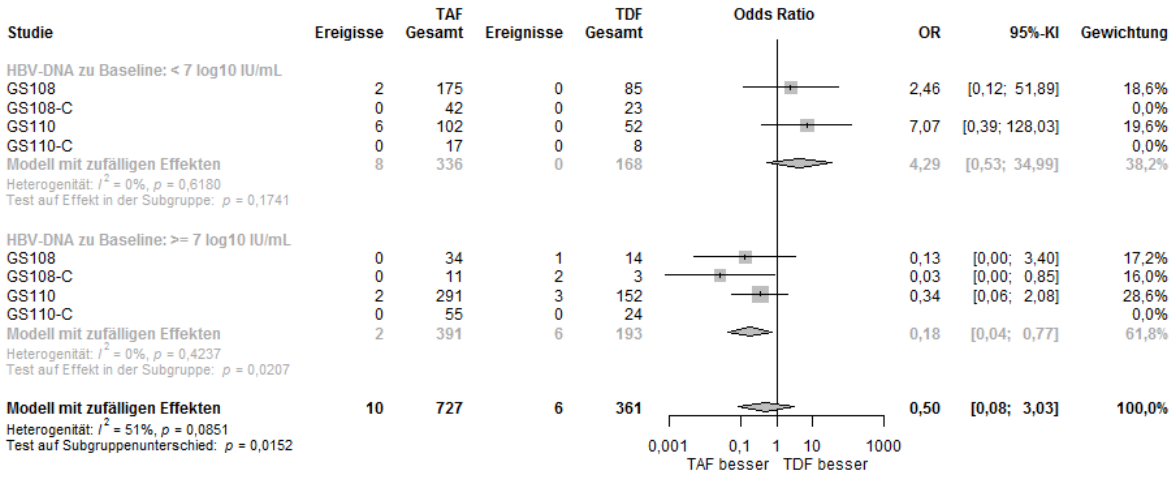


Abbildung 372: Meta-Analyse zu häufige UE - Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT), stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Übelkeit (PT)

Tabelle 4-115: Subgruppenergebnisse für häufige UE - Übelkeit (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Subgruppen-variable ***Subgruppe*** Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert**
Alter					
<50 Jahre					
GS108	128	9 (7,0)	45	2 (4,4)	1,58 [0,36; 7,05], 0,5473 1,63 [0,34; 7,83], 0,5443
GS108-C	42	1 (2,4)	16	1 (6,2)	0,38 [0,03; 5,73], 0,4854 0,37 [0,02; 6,23], 0,4868
GS110	333	22 (6,6)	163	4 (2,5)	2,69 [0,94; 7,68], 0,0642 2,81 [0,95; 8,30], 0,0612
GS110-C	69	1 (1,4)	30	1 (3,3)	0,43 [0,03; 6,72], 0,5511 0,43 [0,03; 7,05], 0,5516
≥50 Jahre					
GS108	81	3 (3,7)	54	6 (11,1)	0,33 [0,09; 1,28], 0,1087 0,31 [0,07; 1,29], 0,1066
GS108-C	11	1 (9,1)	10	0	2,75 [0,12; 60,70], 0,5217 3,00 [0,11; 82,40], 0,5157
GS110	60	1 (1,7)	41	4 (9,8)	0,17 [0,02; 1,47], 0,1080 0,16 [0,02; 1,46], 0,1033
GS110-C	3	0	2	0	n.b.
				p-Wert des Interaktionstest	0,0294

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

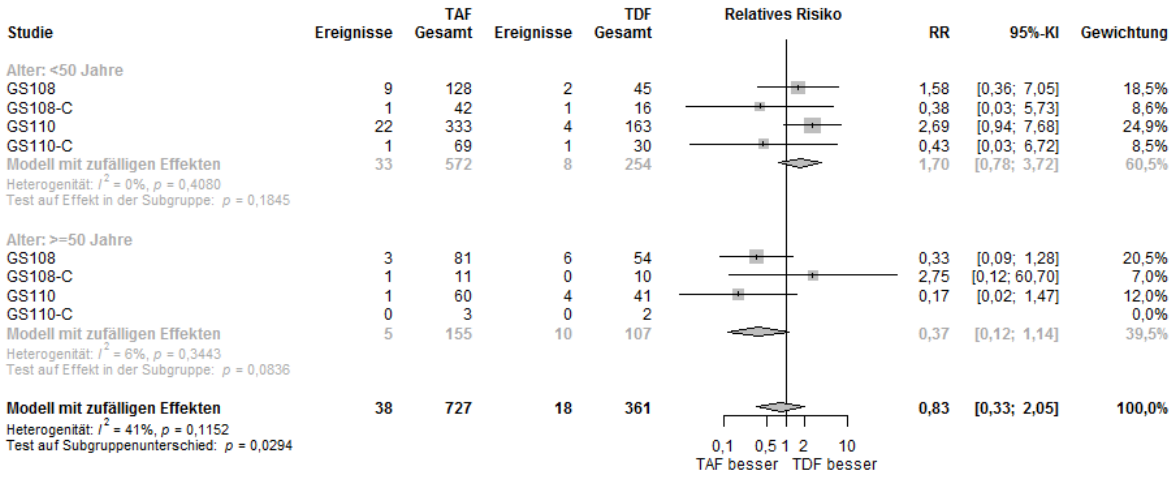


Abbildung 373: Meta-Analyse zu häufige UE - Übelkeit (PT), stratifiziert nach Alter aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

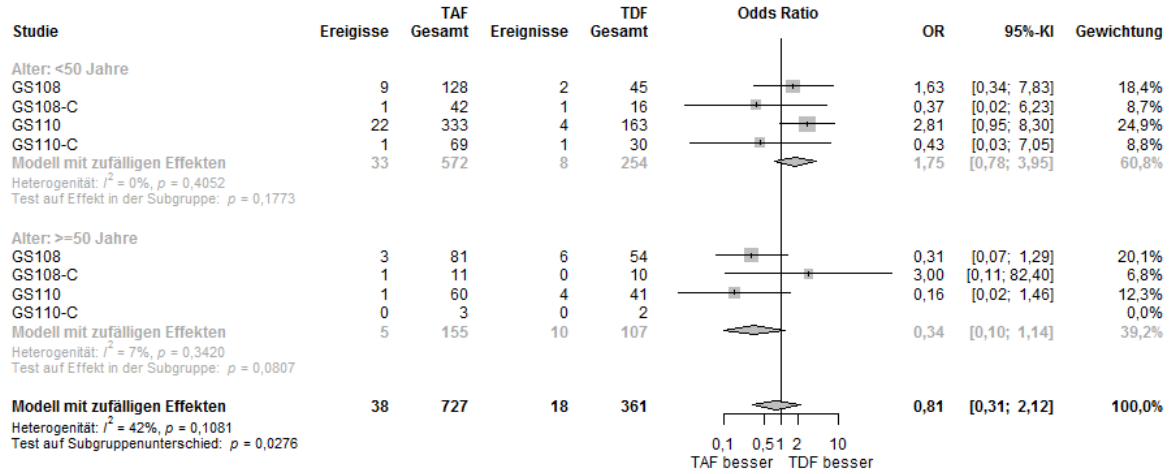


Abbildung 374: Meta-Analyse zu häufige UE - Übelkeit (PT), stratifiziert nach Alter aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Zahnschmerzen (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Brustkorbbeschwerden (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Ermüdung (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Fieber (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Cholezystitis (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Steatosis hepatis (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Grippe (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Infektion der oberen Atemwege (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Harnwegsinfektion (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Untersuchungen (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Amylase erhöht (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Cholesterin im Blut erniedrigt (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Parathormon im Blut erhöht (PT)

Tabelle 4-116: Subgruppenergebnisse für häufige UE - Parathormon im Blut erhöht (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Subgruppen-variable ***Subgruppe*** Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert**
Geschlecht					
Männlich					
GS108	119	1 (0,8)	56	0	POR: 4,35 [0,07; 290,68], 0,4927 1,43 [0,06; 34,44], 0,8275 1,43 [0,06; 35,67], 0,8273
GS108-C	37	0	18	2 (11,1)	POR: 0,04 [0,00; 0,88], 0,0407 0,10 [0,01; 1,98], 0,1307 0,09 [0,00; 1,94], 0,1233
GS110	236	0	139	0	n.b.
GS110-C	49	2 (4,1)	24	3 (12,5)	POR: 0,27 [0,04; 1,86], 0,1840 0,33 [0,06; 1,83], 0,2025 0,30 [0,05; 1,92], 0,2023
Weiblich					
GS108	90	0	43	0	
GS108-C	16	2 (12,5)	8	0	POR: 4,80 [0,24; 96,95], 0,3066 2,65 [0,14; 49,42], 0,5145 2,93 [0,13; 68,55], 0,5037
GS110	157	1 (0,6)	65	0	POR: 4,11 [0,06; 305,27], 0,5199 1,25 [0,05; 30,37], 0,8896 1,26 [0,05; 31,22], 0,8896
GS110-C	23	1 (4,3)	8	0	POR: 3,85 [0,04; 339,35], 0,5553 1,12 [0,05; 25,16], 0,9408 1,13 [0,04; 30,62], 0,9407
				p-Wert des Interaktionstest	0,0317

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

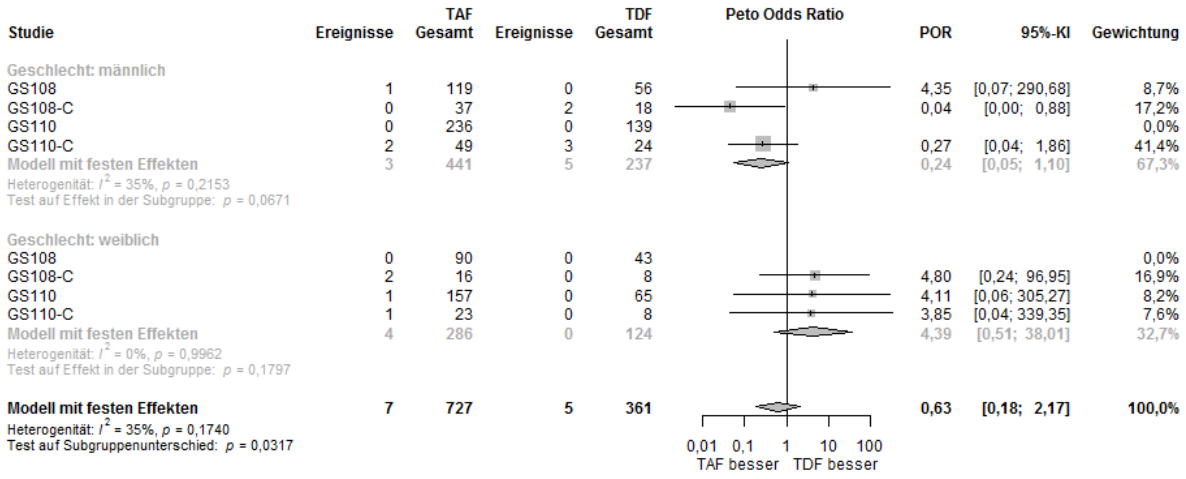


Abbildung 375: Meta-Analyse zu häufige UE - Parathormon im Blut erhöht (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

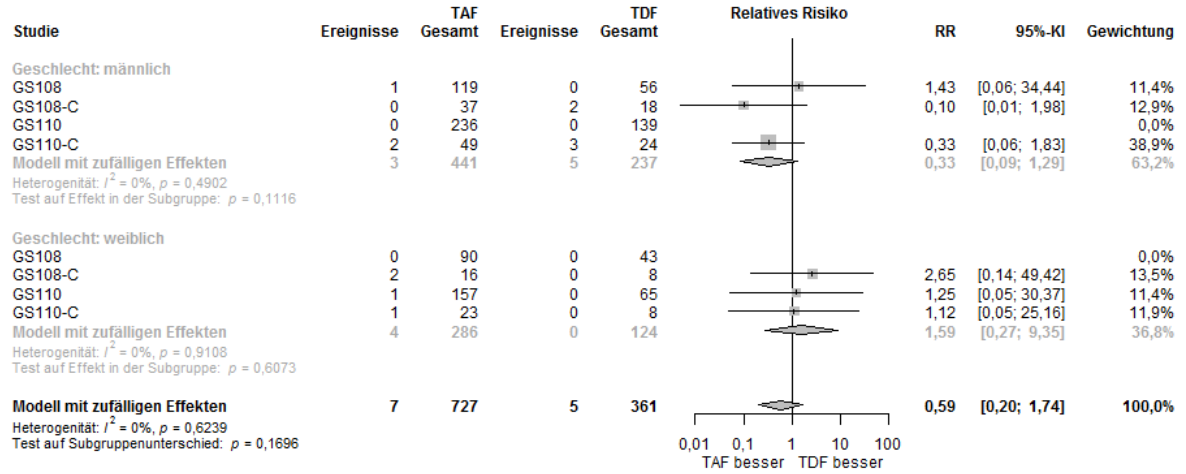


Abbildung 376: Meta-Analyse zu häufige UE - Parathormon im Blut erhöht (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

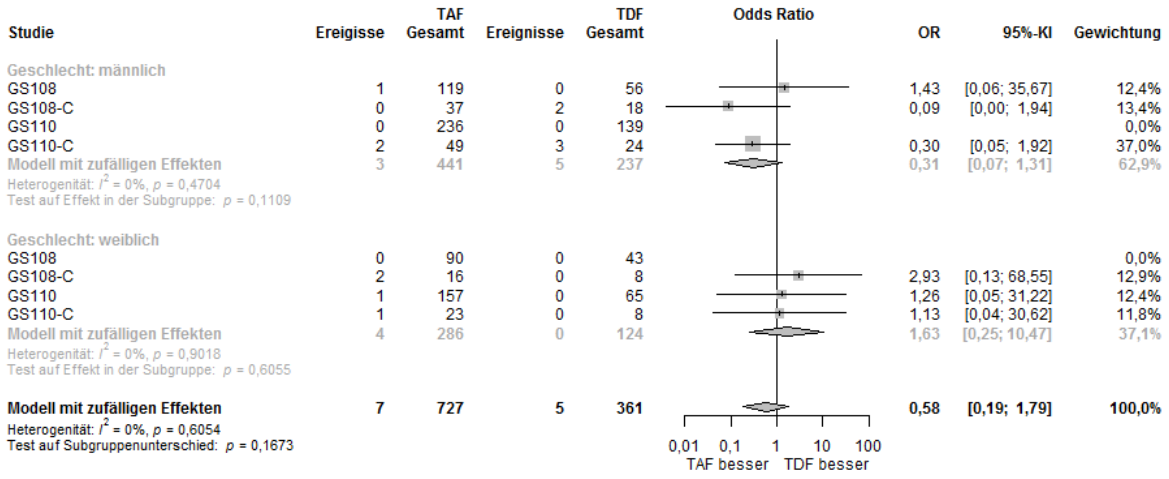


Abbildung 377: Meta-Analyse zu häufige UE - Parathormon im Blut erhöht (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Renale Kreatininclearance vermindert (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Gewicht erniedrigt (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)

Tabelle 4-117: Subgruppenergebnisse für häufige UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Subgruppen-variable ***Subgruppe*** Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert**
Rasse					
Kaukasisch					
GS108	48	1 (2,1)	21	3 (14,3)	0,15 [0,02; 1,32], 0,0869 0,13 [0,01; 1,31], 0,0830
GS108-C	0	0	0	0	n.b.
GS110	50	1 (2,0)	29	2 (6,9)	0,29 [0,03; 3,06], 0,3032 0,28 [0,02; 3,18], 0,3016
GS110-C	0	0	0	0	n.b.
Nicht-kaukasisch					
GS108	161	11 (6,8)	78	6 (7,7)	0,89 [0,34; 2,31], 0,8082 0,88 [0,31; 2,47], 0,8085
GS108-C	53	10 (18,9)	26	3 (11,5)	1,64 [0,49; 5,44], 0,4226 1,78 [0,45; 7,13], 0,4135
GS110	343	25 (7,3)	175	8 (4,6)	1,59 [0,73; 3,46], 0,2381 1,64 [0,72; 3,72], 0,2352
GS110-C	72	10 (13,9)	32	2 (6,2)	2,22 [0,52; 9,57], 0,2837 2,42 [0,50; 11,74], 0,2729
				p-Wert des Interaktionstest	0,0233

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

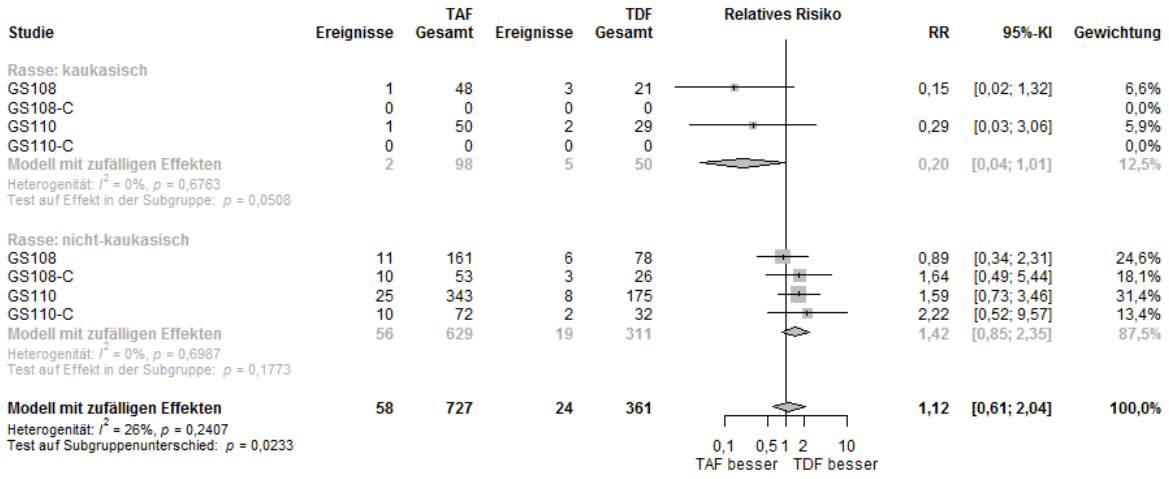


Abbildung 378: Meta-Analyse zu häufige UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC), stratifiziert nach Rasse aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

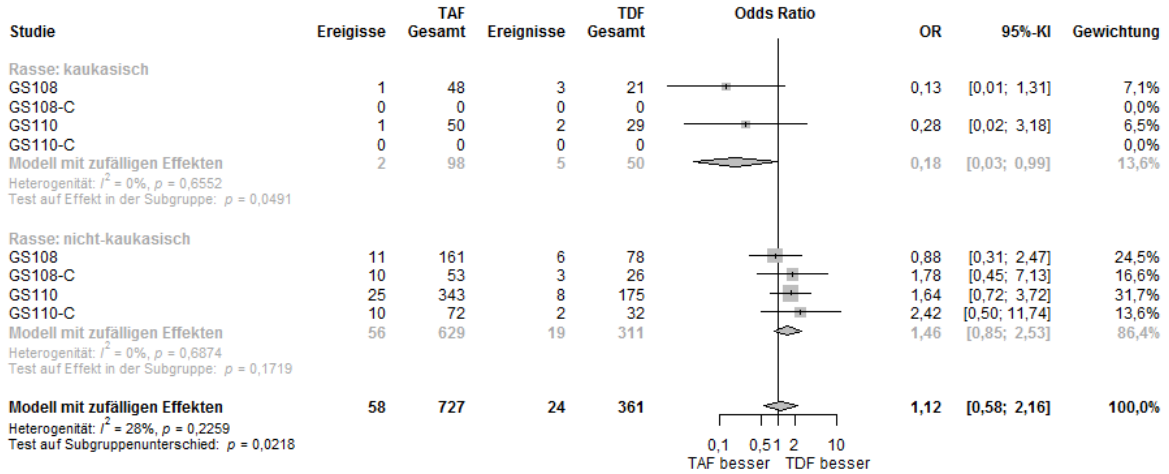


Abbildung 379: Meta-Analyse zu häufige UE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC), stratifiziert nach Rasse aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Appetit vermindert (PT)

Tabelle 4-118: Subgruppenergebnisse für häufige UE - Appetit vermindert (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Subgruppen-variable ***Subgruppe*** Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert**
HBeAg-Status zu Baseline					
Positiv					
GS108	0	0	0	0	n.b.
GS108-C	0	0	0	0	n.b.
GS110	393	10 (2,5)	204	4 (2)	POR: 1,29 [0,42; 3,94], 0,6551 1,30 [0,41; 4,09], 0,6561 1,31 [0,40; 4,21], 0,6558
GS110-C	72	1 (1,4)	32	1 (3,1)	POR: 0,40 [0,02; 8,21], 0,5538 0,44 [0,03; 6,89], 0,5619 0,44 [0,03; 7,21], 0,5624
Negativ					
GS108	209	1 (0,5)	99	5 (5,1)	POR: 0,09 [0,02; 0,52], 0,0068 0,09 [0,01; 0,80], 0,0304 0,09 [0,01; 0,78], 0,0292
GS108-C	53	0	26	2 (7,7)	POR: 0,05 [0,00; 0,90], 0,0421 0,10 [0,00; 2,01], 0,1326 0,09 [0,00; 1,98], 0,1274
GS110	0	0	0	0	n.b.
GS110-C	0	0	0	0	n.b.
p-Wert des Interaktionstest					0,0040

HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

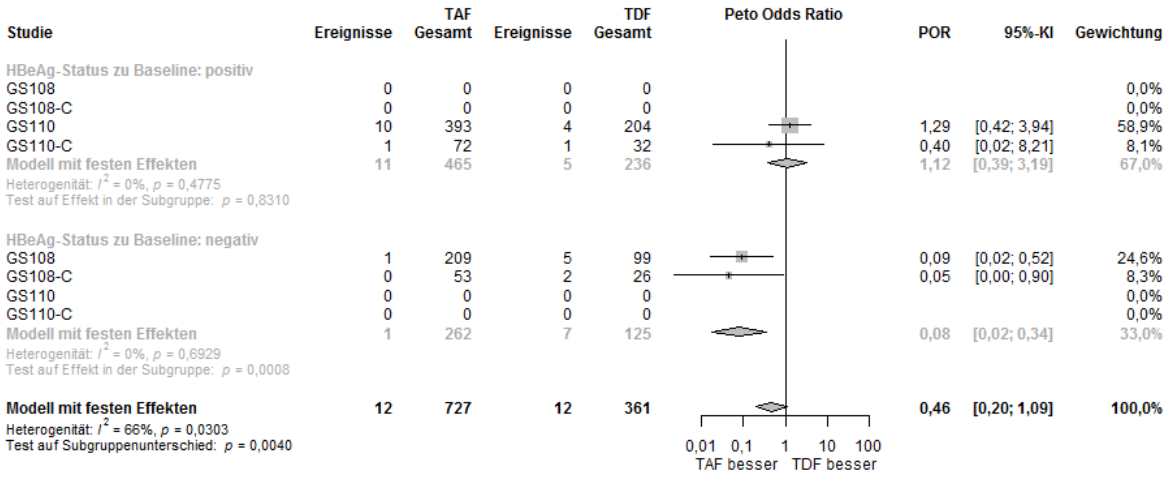


Abbildung 380: Meta-Analyse zu häufige UE - Appetit vermindert (PT), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

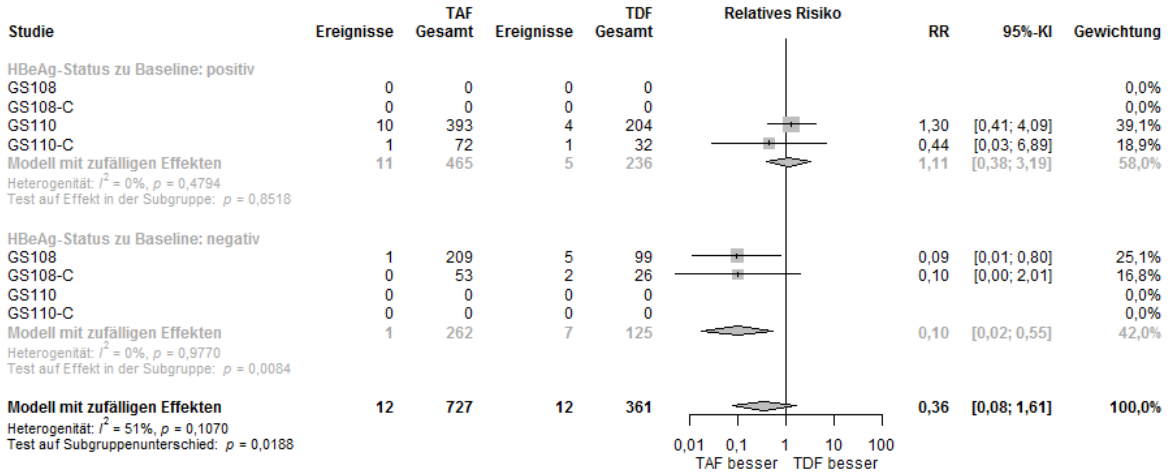


Abbildung 381: Meta-Analyse zu häufige UE - Appetit vermindert (PT), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Studie	TAF Ereigisse	TAF Gesamt	TDF Ereignisse	TDF Gesamt	OR	95%-KI	Gewichtung
HBeAg-Status zu Baseline: positiv							
GS108	0	0	0	0			0,0%
GS108-C	0	0	0	0			0,0%
GS110	10	393	4	204	1,31	[0,40; 4,21]	38,9%
GS110-C	1	72	1	32	0,44	[0,03; 7,21]	18,9%
Modell mit zufälligen Effekten	11	465	5	236	1,11	[0,38; 3,27]	57,8%
Heterogenität: I^2 = 0%, p = 0,4797							
Test auf Effekt in der Subgruppe: p = 0,8510							
HBeAg-Status zu Baseline: negativ							
GS108	1	209	5	99	0,09	[0,01; 0,78]	25,3%
GS108-C	0	53	2	26	0,09	[0,00; 1,98]	16,8%
GS110	0	0	0	0			0,0%
GS110-C	0	0	0	0			0,0%
Modell mit zufälligen Effekten	1	262	7	125	0,09	[0,02; 0,53]	42,2%
Heterogenität: I^2 = 0%, p = 0,9945							
Test auf Effekt in der Subgruppe: p = 0,0078							
Modell mit zufälligen Effekten	**12**	**727**	**12**	**361**	**0,34**	**[0,07; 1,62]**	**100,0%**
Heterogenität: I^2 = 51%, p = 0,1035							
Test auf Subgruppenunterschied: p = 0,0179							

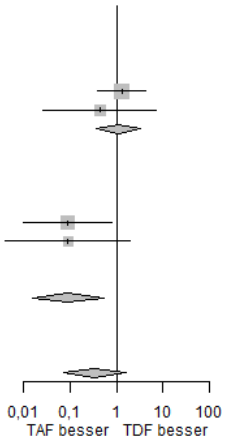


Abbildung 382: Meta-Analyse zu häufige UE - Appetit vermindert (PT), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)

Tabelle 4-119: Subgruppenergebnisse für häufige UE - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Subgruppen-variable ***Subgruppe*** Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert**
Zirrhose zu Baseline					
Ja					
GS108	18	9 (50,0)	12	1 (8,3)	6,00 [0,87; 41,44], 0,0692 11,00 [1,16; 103,94], 0,0364
GS108-C	0	0	0	0	n.b.
GS110	25	5 (20,0)	19	1 (5,3)	3,80 [0,48; 29,89], 0,2046 4,50 [0,48; 42,25], 0,1881
GS110-C	2	0	3	0	n.b.
Nein oder unbestimmt/unbekannt					
GS108	191	46 (24,1)	87	23 (26,4)	0,91 [0,59; 1,40], 0,6721 0,88 [0,49; 1,58], 0,6738
GS108-C	53	9 (17,0)	26	6 (23,1)	0,74 [0,29; 1,85], 0,5136 0,68 [0,21; 2,18], 0,5177
GS110	368	70 (19,0)	185	40 (21,6)	0,88 [0,62; 1,24], 0,4680 0,85 [0,55; 1,32], 0,4702
GS110-C	70	5 (7,1)	29	7 (24,1)	0,30 [0,10; 0,86], 0,0247 0,24 [0,07; 0,84], 0,0254
				p-Wert des Interaktionstest	0,0145

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

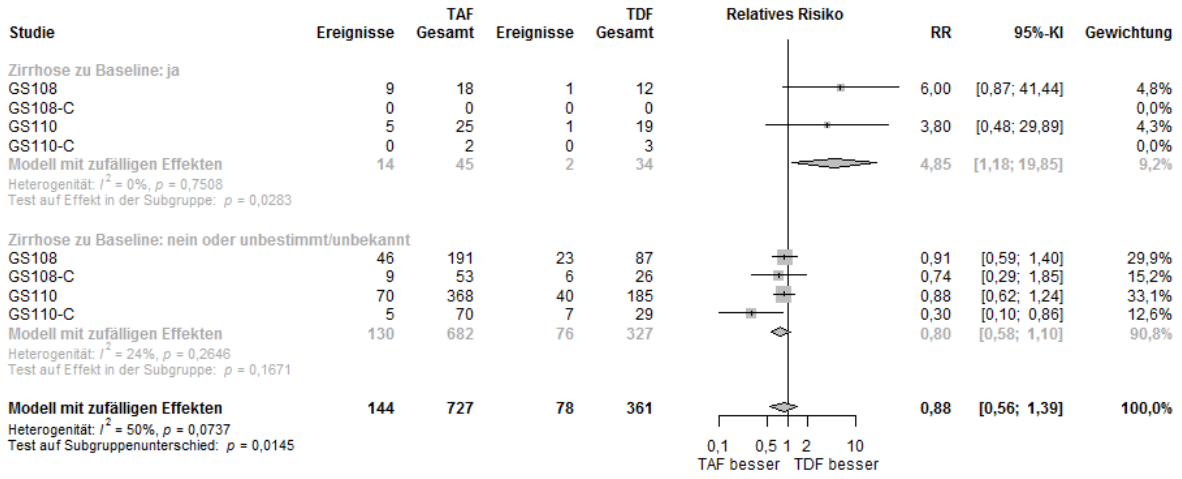


Abbildung 383: Meta-Analyse zu häufige UE - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen SOC), stratifiziert nach Zirrhose zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

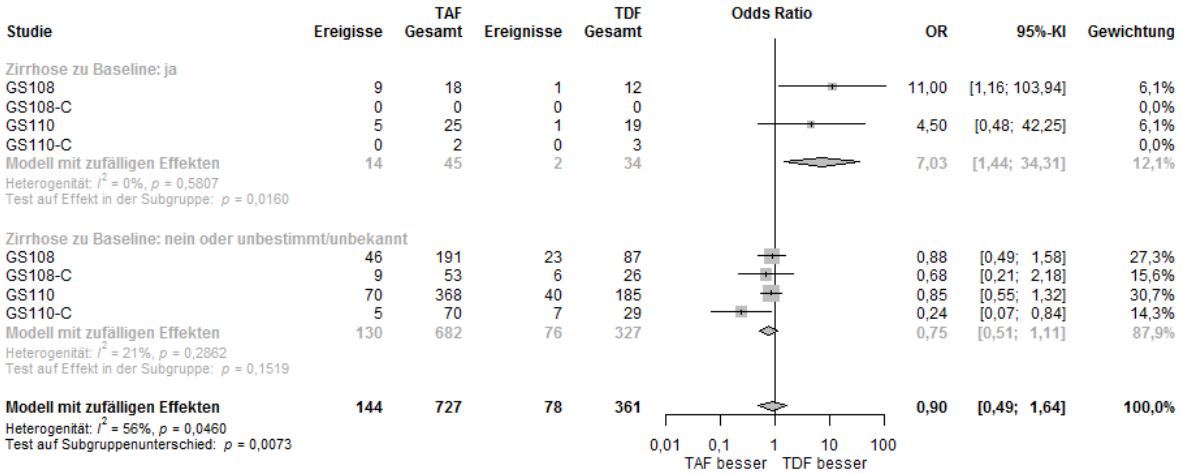


Abbildung 384: Meta-Analyse zu häufige UE - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen SOC), stratifiziert nach Zirrhose zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Arthralgie (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Rückenschmerzen (PT)

Tabelle 4-120: Subgruppenergebnisse für häufige UE - Rückenschmerzen (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Subgruppen-variable ***Subgruppe*** Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert**
HBV-DNA zu Baseline					
<10^7 IU/mL					
GS108	175	12 (6,9)	85	0	POR: 4,72 [1,38; 16,19], 0,0136 12,22 [0,73; 203,90], 0,0814 13,07 [0,76; 223,49], 0,0759
GS108-C	42	2 (4,8)	23	0	POR: 4,82 [0,26; 89,43], 0,2915 2,79 [0,14; 55,77], 0,5018 2,90 [0,13; 63,04], 0,4977
GS110	102	13 (12,7)	52	4 (7,7)	POR: 1,67 [0,58; 4,82], 0,3456 1,66 [0,57; 4,83], 0,3549 1,75 [0,54; 5,67], 0,3489
GS110-C	17	0	8	0	n.b.
≥10^7 IU/mL					
GS108	34	3 (8,8)	14	1 (7,1)	POR: 1,24 [0,13; 11,52], 0,8497 1,24 [0,14; 10,88], 0,8490 1,26 [0,12; 13,24], 0,8484
GS108-C	11	0	3	1 (33,3)	POR: 0,01 [0,00; 1,12], 0,0555 0,11 [0,01; 2,22], 0,1503 0,07 [0,00; 2,35], 0,1394
GS110	291	12 (4,1)	152	12 (7,9)	POR: 0,48 [0,20; 1,14], 0,0964 0,52 [0,24; 1,13], 0,1008 0,50 [0,22; 1,15], 0,1016
GS110-C	55	0	24	1 (4,2)	POR: 0,04 [0,00; 2,64], 0,1301 0,15 [0,01; 3,53], 0,2382 0,14 [0,01; 3,59], 0,2358
				p-Wert des Interaktionstest	0,0013

Subgruppen-variable ***Subgruppe*** Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert**
HBeAg-Status zu Baseline					
Positiv					
GS108	0	0	0	0	n.b.
GS108-C	0	0	0	0	n.b.
GS110	393	25 (6,4)	204	16 (7,8)	POR: 0,79 [0,41; 1,55], 0,4975 0,81 [0,44; 1,48], 0,4970 0,80 [0,42; 1,53], 0,4979
GS110-C	72	0	32	1 (3,1)	POR: 0,04 [0,00; 2,71], 0,1336 0,15 [0,01; 3,60], 0,2426 0,14 [0,01; 3,65], 0,2407
Negativ					
GS108	209	15 (7,2)	99	1 (1)	POR: 3,48 [1,19; 10,22], 0,0230 7,11 [0,95; 53,03], 0,0559 7,58 [0,99; 58,20], 0,0515
GS108-C	53	2 (3,8)	26	1 (3,8)	POR: 0,98 [0,09; 11,25], 0,9874 0,98 [0,09; 10,33], 0,9873 0,98 [0,08; 11,33], 0,9873
GS110	0	0	0	0	n.b.
GS110-C	0	0	0	0	n.b.
				p-Wert des Interaktionstest	0,0260

DNA=Desoxyribonukleinsäure, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, IU=Internationale Einheit, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

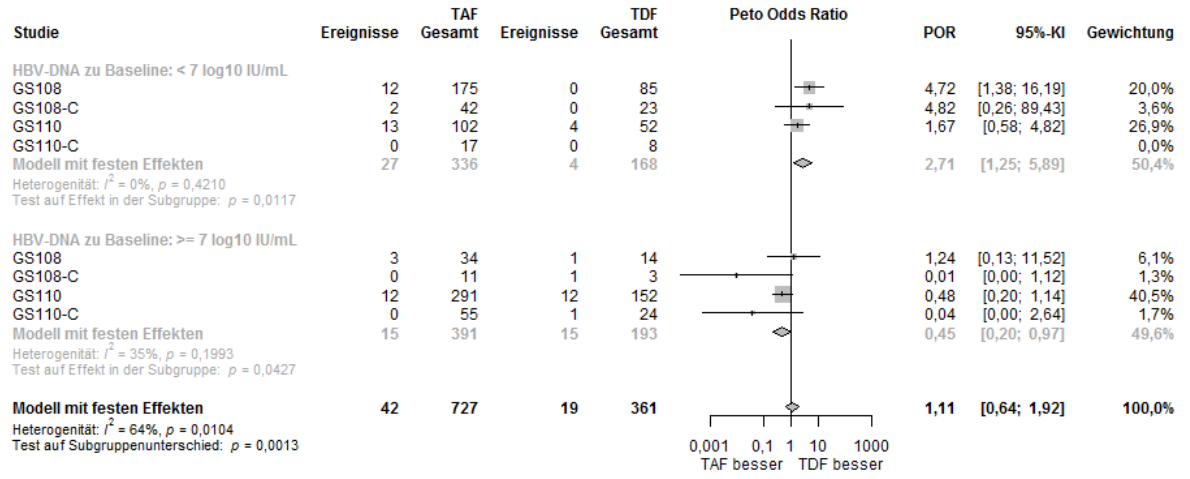


Abbildung 385: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT), stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

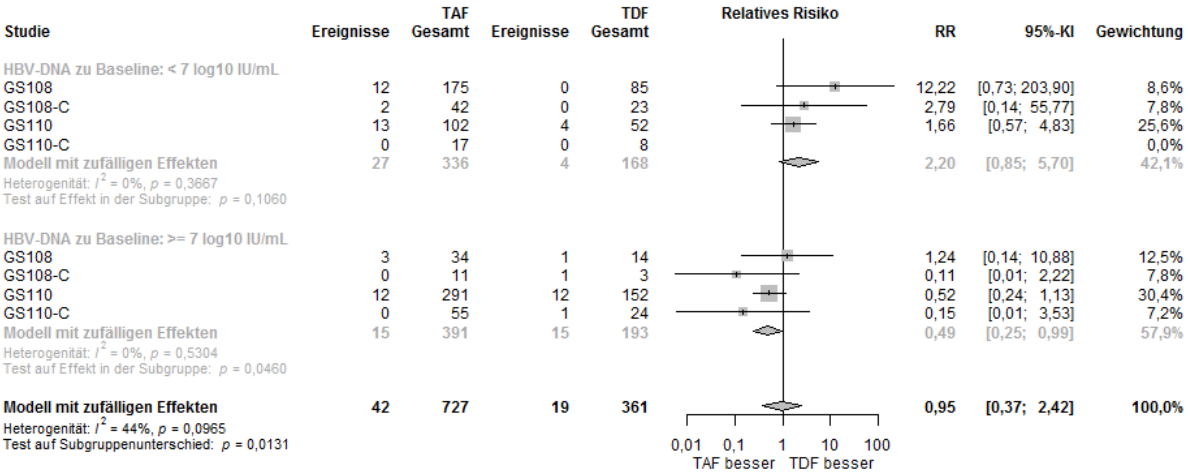


Abbildung 386: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT), stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

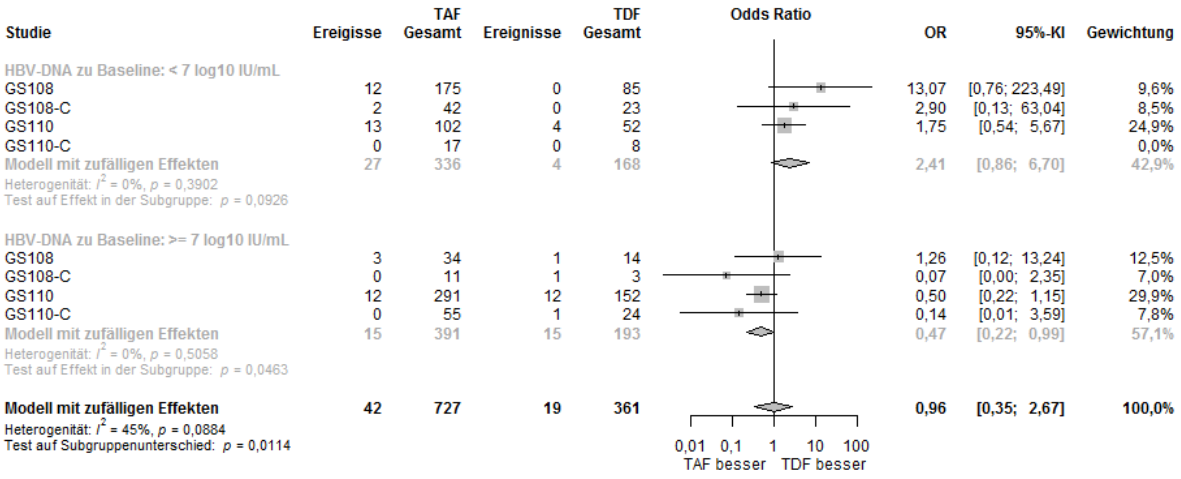


Abbildung 387: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT), stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

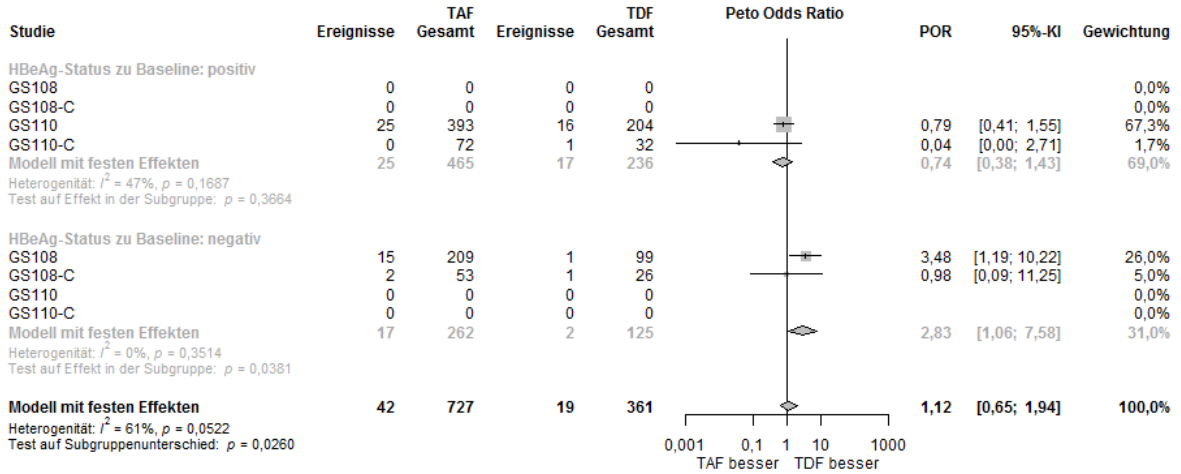


Abbildung 388: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

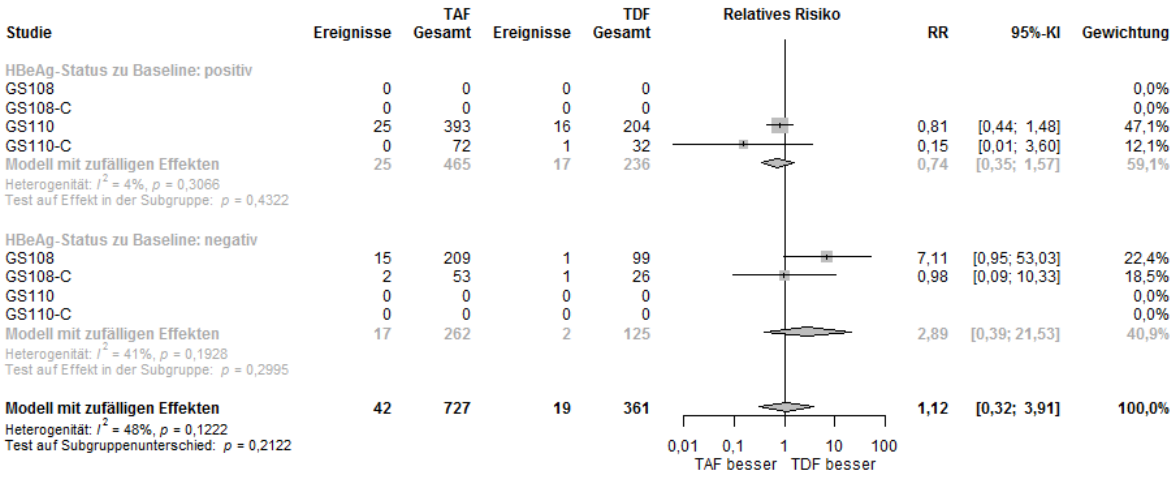


Abbildung 389: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

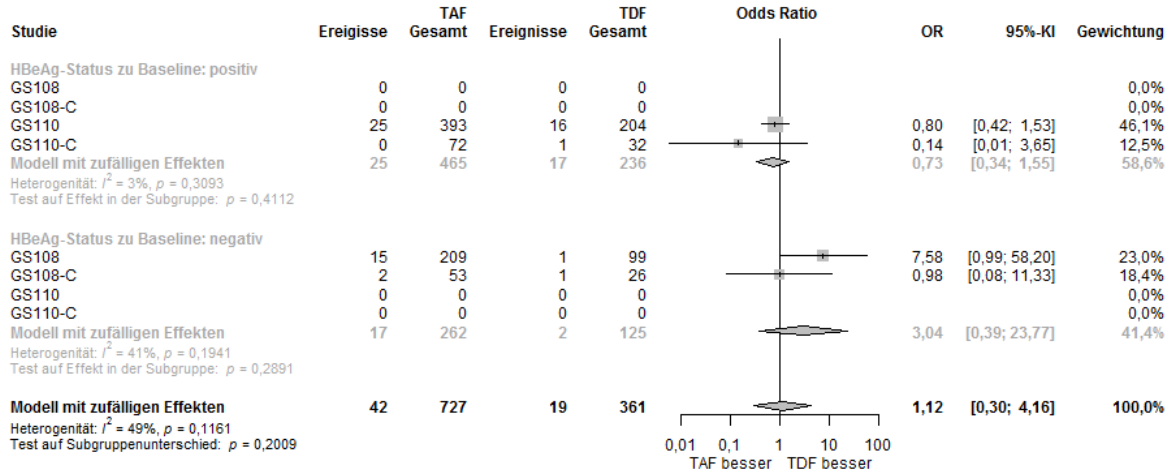


Abbildung 390: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Bandscheibenprotrusion (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Osteoarthritis der Wirbelsäule (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Schwindelgefühl (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Kopfschmerzen (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)

Tabelle 4-121: Subgruppenergebnisse für häufige UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Subgruppen-variable ***Subgruppe*** Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert**
Geschlecht					
Männlich					
GS108	119	14 (11,8)	56	8 (14,3)	0,82 [0,37; 1,85], 0,6379 0,80 [0,31; 2,03], 0,6394
GS108-C	37	8 (21,6)	18	3 (16,7)	1,30 [0,39; 4,31], 0,6711 1,38 [0,32; 5,98], 0,6672
GS110	236	27 (11,4)	139	16 (11,5)	0,99 [0,56; 1,78], 0,9836 0,99 [0,51; 1,92], 0,9836
GS110-C	49	5 (10,2)	24	2 (8,3)	1,22 [0,26; 5,86], 0,7998 1,25 [0,22; 6,97], 0,7990
Weiblich					
GS108	90	20 (22,2)	43	3 (7,0)	3,19 [1,00; 10,14], 0,0499 3,81 [1,07; 13,62], 0,0396
GS108-C	16	3 (18,8)	8	1 (12,5)	1,50 [0,18; 12,22], 0,7048 1,62 [0,14; 18,58], 0,7004
GS110	157	27 (17,2)	65	6 (9,2)	1,86 [0,81; 4,30], 0,1446 2,04 [0,80; 5,21], 0,1351

Subgruppen-variable ***Subgruppe*** Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert**
GS110-C	23	3 (13,0)	8	0	2,63 [0,15; 45,95], 0,5087 2,90 [0,13; 62,47], 0,4962
				p-Wert des Interaktionstest	0,0419

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

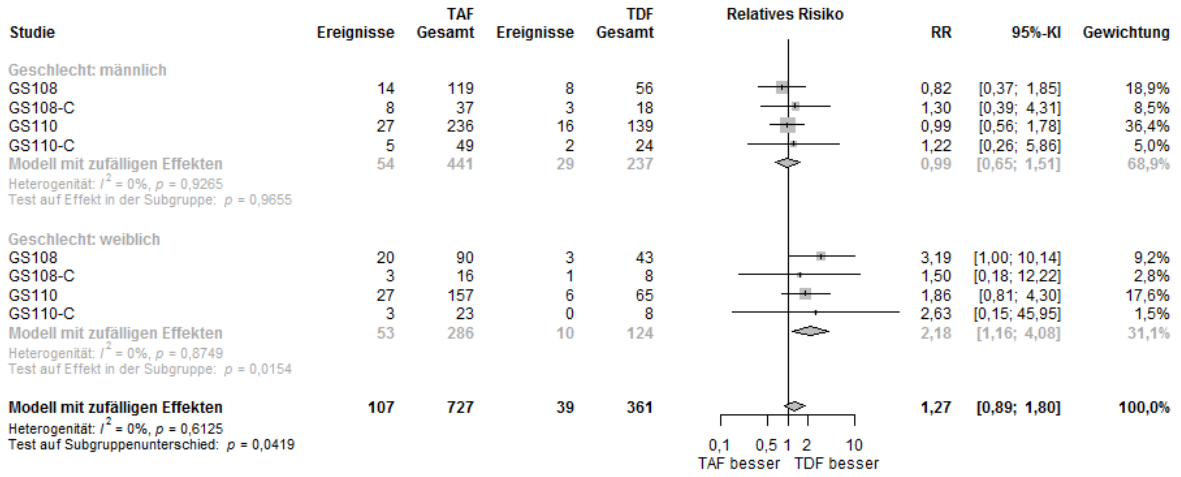


Abbildung 391: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

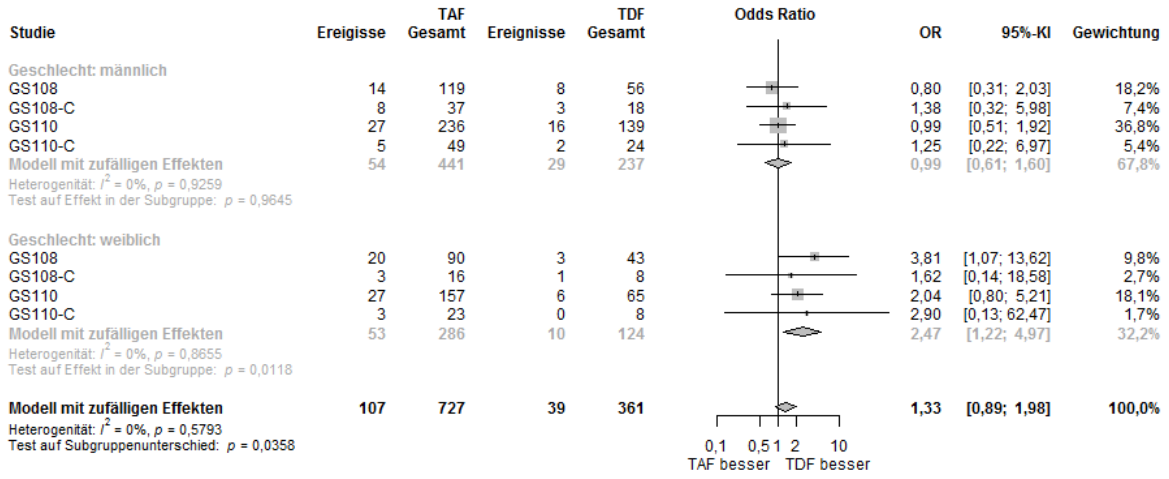


Abbildung 392: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Husten (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Schmerzen im Oropharynx (PT)

Tabelle 4-122: Subgruppenergebnisse für häufige UE - Schmerzen im Oropharynx (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Subgruppen-variable ***Subgruppe*** Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert**
Geschlecht					
Männlich					
GS108	119	0	56	1 (1,8)	POR: 0,04 [0,00; 2,93], 0,1449 0,16 [0,01; 3,83], 0,2567 0,15 [0,01; 3,86], 0,2556
GS108-C	37	3 (8,1)	18	1 (5,6)	POR: 1,45 [0,17; 12,44], 0,7347 1,46 [0,16; 13,07], 0,7353 1,50 [0,14; 15,52], 0,7338
GS110	236	5 (2,1)	139	5 (3,6)	POR: 0,57 [0,15; 2,08], 0,3914 0,59 [0,17; 2,00], 0,3958 0,58 [0,16; 2,04], 0,3961

Subgruppen-variable ***Subgruppe*** Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert**
GS110-C	49	2 (4,1)	24	1 (4,2)	POR: 0,98 [0,09; 11,27], 0,9864 0,98 [0,09; 10,27], 0,9863 0,98 [0,08; 11,36], 0,9863
Weiblich					
GS108	90	9 (10)	43	0	POR: 4,82 [1,14; 20,37], 0,0324 9,19 [0,55; 154,27], 0,1233 10,14 [0,58; 178,42], 0,1133
GS108-C	16	3 (18,8)	8	1 (12,5)	POR: 1,54 [0,17; 14,30], 0,7046 1,50 [0,18; 12,22], 0,7048 1,62 [0,14; 18,58], 0,7004
GS110	157	3 (1,9)	65	1 (1,5)	POR: 1,23 [0,14; 10,78], 0,8498 1,24 [0,13; 11,72], 0,8499 1,25 [0,13; 12,21], 0,8498
GS110-C	23	1 (4,3)	8	0	POR: 3,85 [0,04; 339,35], 0,5553 1,12 [0,05; 25,16], 0,9408 1,13 [0,04; 30,62], 0,9407
				p-Wert des Interaktionstest	0,0483

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

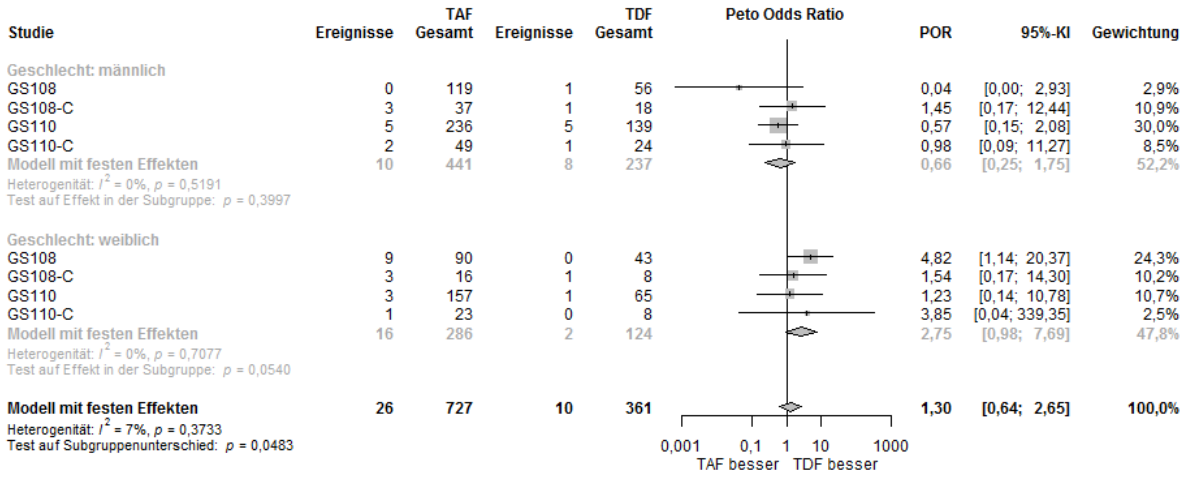


Abbildung 393: Meta-Analyse zu häufige UE - Schmerzen im Oropharynx (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

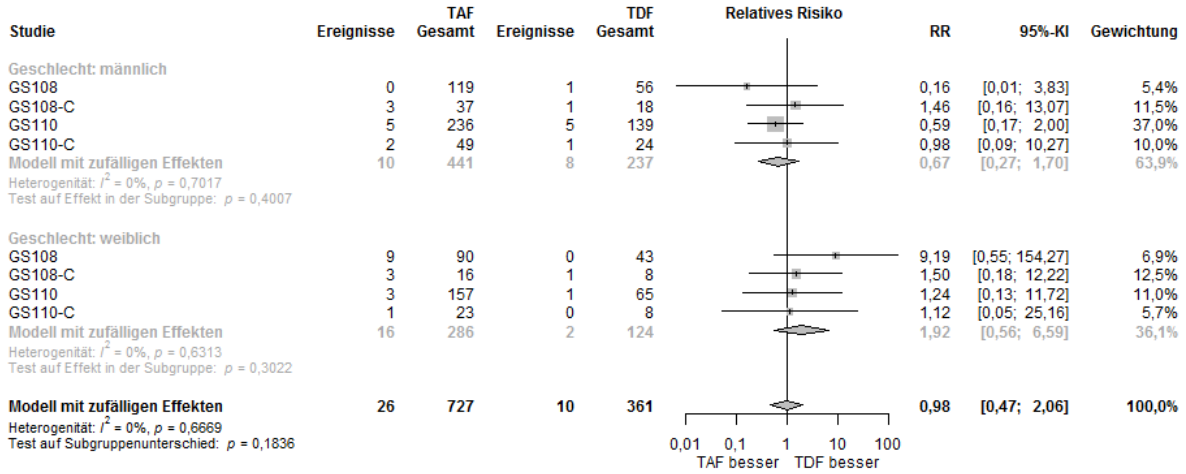


Abbildung 394: Meta-Analyse zu häufige UE - Schmerzen im Oropharynx (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

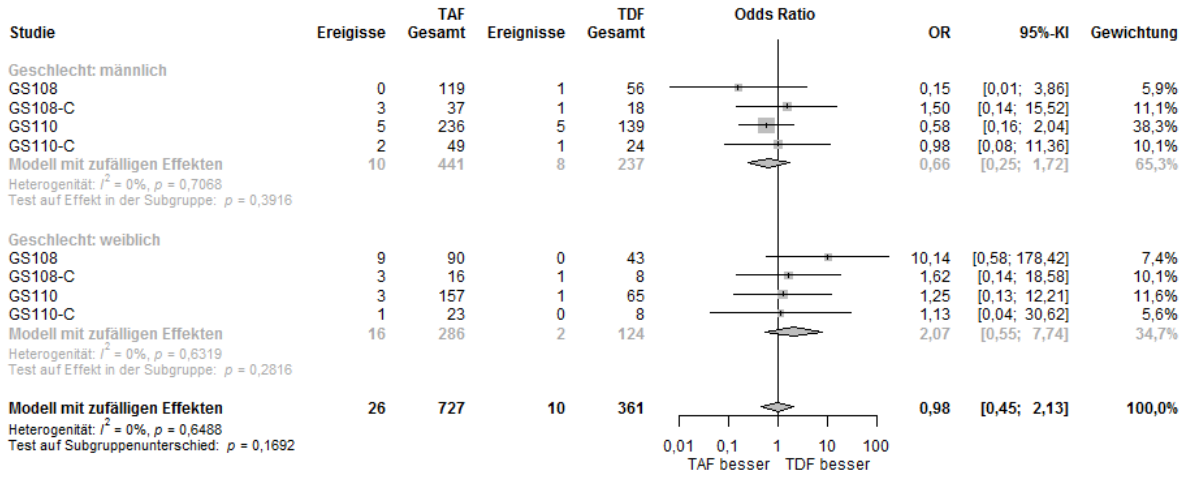


Abbildung 395: Meta-Analyse zu häufige UE - Schmerzen im Oropharynx (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

4.3.1.3.2.2.9 Subgruppenanalysen für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Cholezystitis (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Tabelle 4-123: Subgruppenergebnisse für häufige SUE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Subgruppen-variable ***Subgruppe*** Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert**
HBeAg-Status zu Baseline					
Positiv					
GS108	0	0	0	0	n.b.
GS108-C	0	0	0	0	n.b.

Subgruppen-variable ***Subgruppe*** Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert**
GS110	393	6 (1,5)	204	1 (0,5)	POR: 2,44 [0,51; 11,74], 0,2649 3,11 [0,38; 25,70], 0,2913 3,15 [0,38; 26,32], 0,2900
GS110-C	72	1 (1,4)	32	0	POR: 4,24 [0,06; 296,20], 0,5050 1,36 [0,06; 32,42], 0,8508 1,36 [0,05; 34,38], 0,8506
Negativ					
GS108	209	4 (1,9)	99	4 (4)	POR: 0,43 [0,10; 1,94], 0,2739 0,47 [0,12; 1,86], 0,2834 0,46 [0,11; 1,89], 0,2840
GS108-C	53	0	26	3 (11,5)	POR: 0,04 [0,00; 0,51], 0,0122 0,07 [0,00; 1,33], 0,0772 0,06 [0,00; 1,26], 0,0707
GS110	0	0	0	0	n.b.
GS110-C	0	0	0	0	n.b.
				p-Wert des Interaktionstest	0,0149

HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

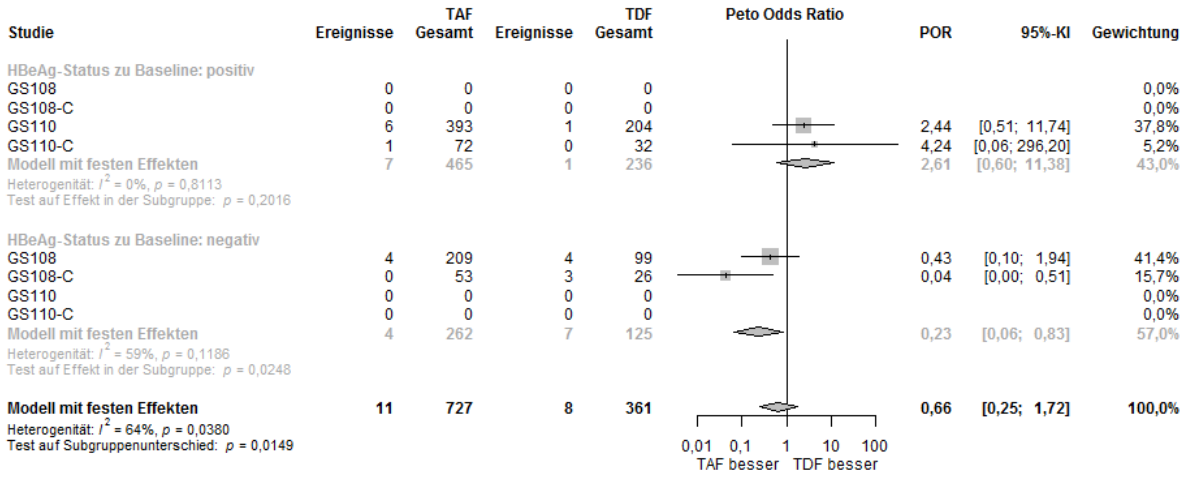


Abbildung 396: Meta-Analyse zu häufige SUE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

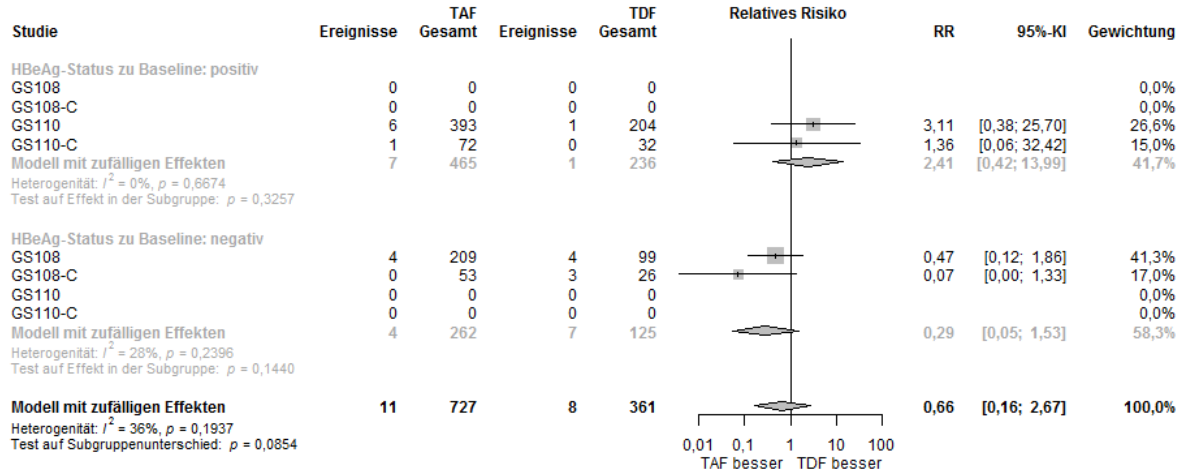


Abbildung 397: Meta-Analyse zu häufige SUE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

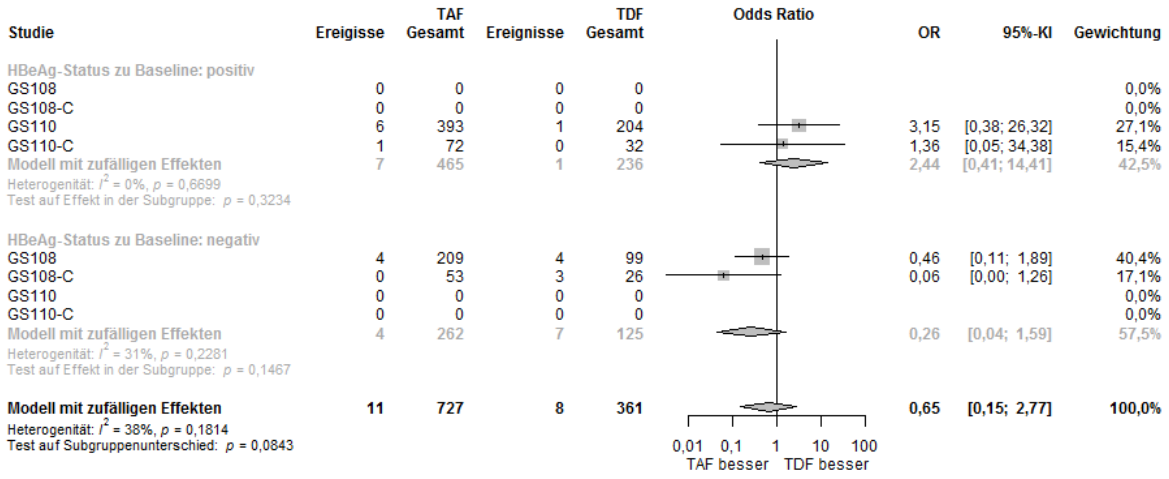


Abbildung 398: Meta-Analyse zu häufige SUE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Zellulitis (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Pneumonie (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Untersuchungen (SOC)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Alaninaminotransferase erhöht (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)

Tabelle 4-124: Subgruppenergebnisse für häufige SUE - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Subgruppen-variable ***Subgruppe*** Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert**
Zirrhose zu Baseline					
Ja					
GS108	18	0	12	2 (16,7)	POR: 0,08 [0,00; 1,34], 0,0779 0,14 [0,01; 2,62], 0,1868 0,11 [0,00; 2,59], 0,1730
GS108-C	0	0	0	0	n.b.
GS110	25	0	19	2 (10,5)	POR: 0,09 [0,01; 1,58], 0,1007 0,15 [0,01; 3,03], 0,2183 0,14 [0,01; 3,04], 0,2088
GS110-C	2	0	3	0	n.b.
Nein oder unbestimmt/unbekannt					
GS108	191	6 (3,1)	87	1 (1,1)	POR: 2,24 [0,45; 11,29], 0,3265 2,73 [0,33; 22,36], 0,3485 2,79 [0,33; 23,53], 0,3458
GS108-C	53	0	26	1 (3,8)	POR: 0,05 [0,00; 3,10], 0,1534 0,17 [0,01; 3,96], 0,2675 0,16 [0,01; 4,04], 0,2651
GS110	368	2 (0,5)	185	1 (0,5)	POR: 1,01 [0,09; 11,11], 0,9965 1,01 [0,09; 11,02], 0,9965 1,01 [0,09; 11,16], 0,9965
GS110-C	70	0	29	0	n.b.
				p-Wert des Interaktionstest	0,0267

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

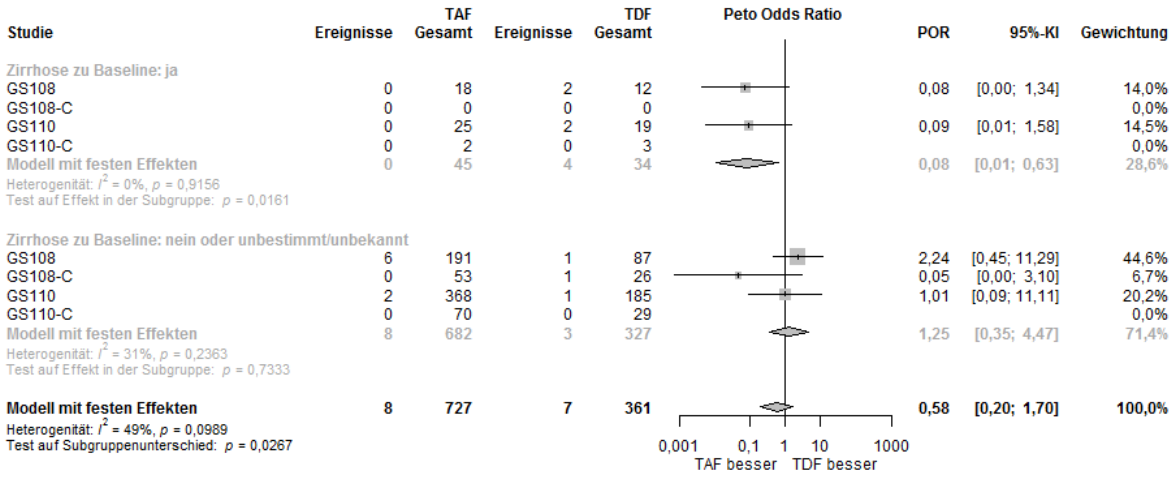


Abbildung 399: Meta-Analyse zu häufige SUE - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC), stratifiziert nach Zirrhose zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

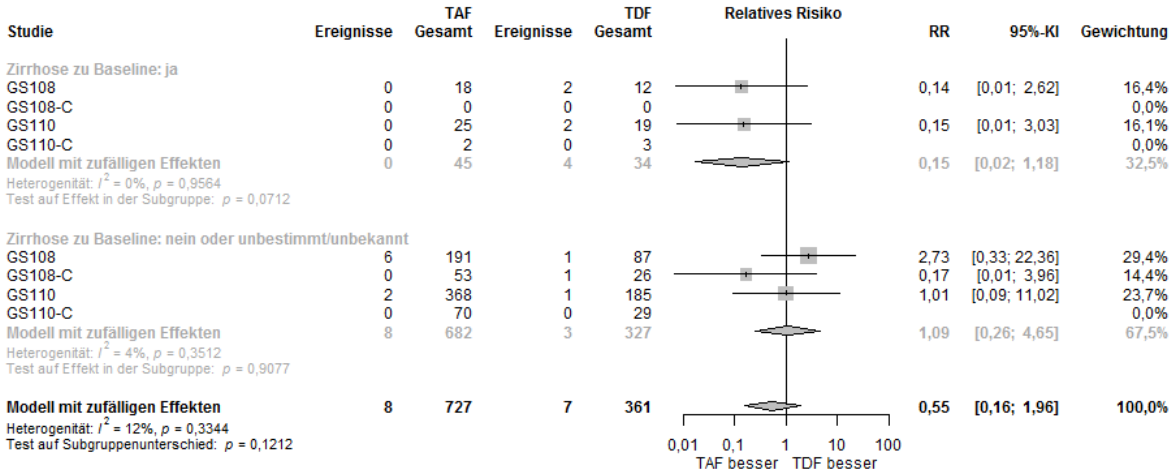


Abbildung 400: Meta-Analyse zu häufige SUE - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC), stratifiziert nach Zirrhose zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

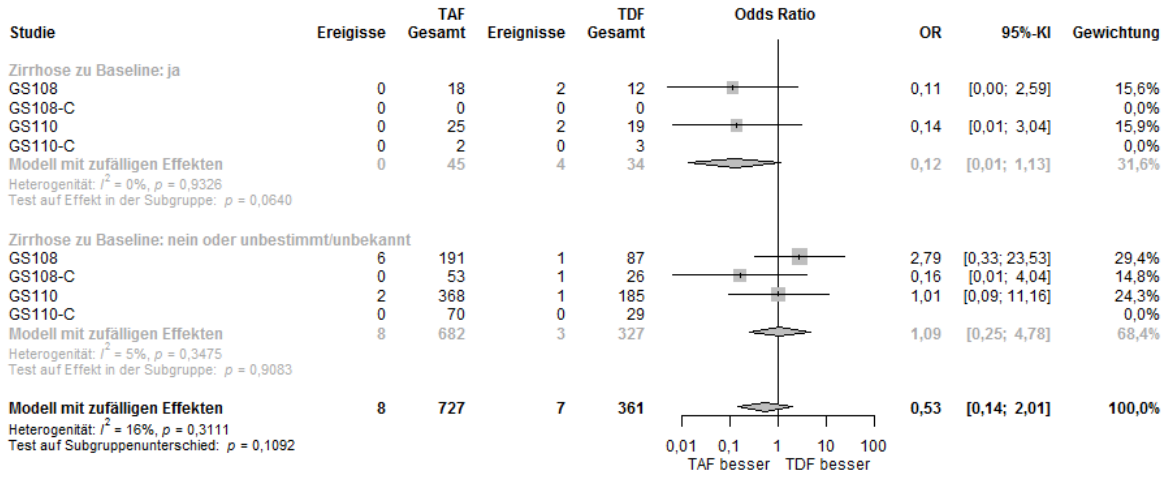


Abbildung 401: Meta-Analyse zu häufige SUE - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC), stratifiziert nach Zirrhose zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Hepatozelluläres Karzinom (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.2.10 Subgruppenanalysen für häufige unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Pneumonie (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Untersuchungen (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Alaninaminotransferase erhöht (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Aspartataminotransferase erhöht (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Hepatozelluläres Karzinom (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.2.11 Subgruppenanalysen für häufige Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Hepatozelluläres Karzinom (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.2.12 Subgruppenanalysen für Nierenerkrankungen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Nierenversage und –funktionsstörungen (HLT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Nierenfunktionsstörungen

Veränderung $eGFR_{CG}$

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Veränderung eGFR$_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$

Tabelle 4-125: Subgruppenergebnisse für Veränderung eGFR$_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Subgruppen-variable ***Subgruppe*** Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**	**MD [95%-KI], p-Wert**
Geschlecht					
Männlich					
GS108	108	-1,7 (7,77)	51	-3,5 (8,49)	1,80 [-0,95; 4,55], 0,2000
GS108-C	35	-5,6 (8,93)	17	-7,4 (8,09)	1,80 [-3,05; 6,65], 0,4672
GS110	215	-1 (8,1)	123	-3,4 (8,93)	2,40 [0,49; 4,31], 0,0140
GS110-C	47	-5,6 (7,38)	23	-10,5 (7,89)	4,90 [1,05; 8,75], 0,0127
Weiblich					
GS108	83	-2,1 (10,09)	41	-1 (8,29)	-1,10 [-4,44; 2,24], 0,5185
GS108-C	16	-4,5 (7,85)	7	-7,7 (6,18)	3,20 [-2,78; 9,18], 0,2942
GS110	140	-2,1 (7,96)	57	-2,7 (8,01)	0,60 [-1,86; 3,06], 0,6329
GS110-C	21	-7,6 (6,46)	7	-5,4 (8,75)	-2,20 [-9,25; 4,85], 0,5406
				p-Wert des Interaktionstest	0,0423

KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

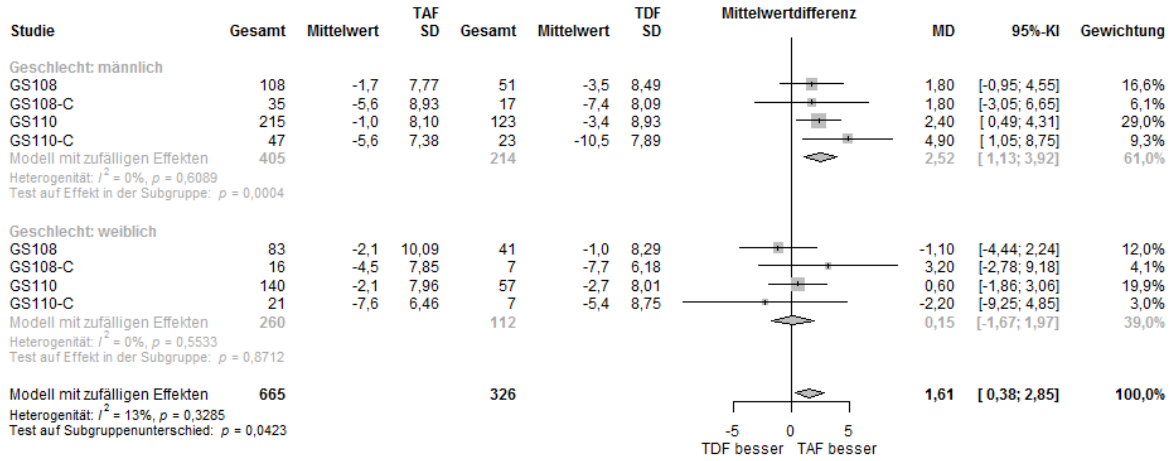


Abbildung 402: Meta-Analyse zu Veränderung eGFR$_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; TAF vs. TDF (MD, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Strukturelle Nierenschädigung

Veränderung UPCR

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Veränderung UACR

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.2.13 Subgruppenanalysen für Veränderungen der Knochendichte/Frakturen

Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Osteoporose (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Osteopenie (PT)

Tabelle 4-126: Subgruppenergebnisse für Osteopenie (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Subgruppen-variable ***Subgruppe*** Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert**
HBeAg-Status zu Baseline					
Positiv					
GS108	0	0	0	0	n.b.
GS108-C	0	0	0	0	n.b.
GS110	393	1 (0,3)	204	2 (1)	POR: 0,23 [0,02; 2,56], 0,2345 0,26 [0,02; 2,85], 0,2696 0,26 [0,02; 2,86], 0,2694
GS110-C	72	0	32	3 (9,4)	POR: 0,04 [0,00; 0,43], 0,0087 0,06 [0,00; 1,21], 0,0673 0,06 [0,00; 1,16], 0,0625
Negativ					
GS108	209	3 (1,4)	99	1 (1)	POR: 1,39 [0,17; 11,47], 0,7585 1,42 [0,15; 13,49], 0,7596 1,43 [0,15; 13,90], 0,7594

Subgruppen-variable ***Subgruppe*** Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert**
GS108-C	53	1 (1,9)	26	0	POR: 4,44 [0,07; 287,63], 0,4837 1,50 [0,06; 35,61], 0,8019 1,51 [0,06; 38,45], 0,8015
GS110	0	0	0	0	n.b.
GS110-C	0	0	0	0	n.b.
				p-Wert des Interaktionstest	0,0250

HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

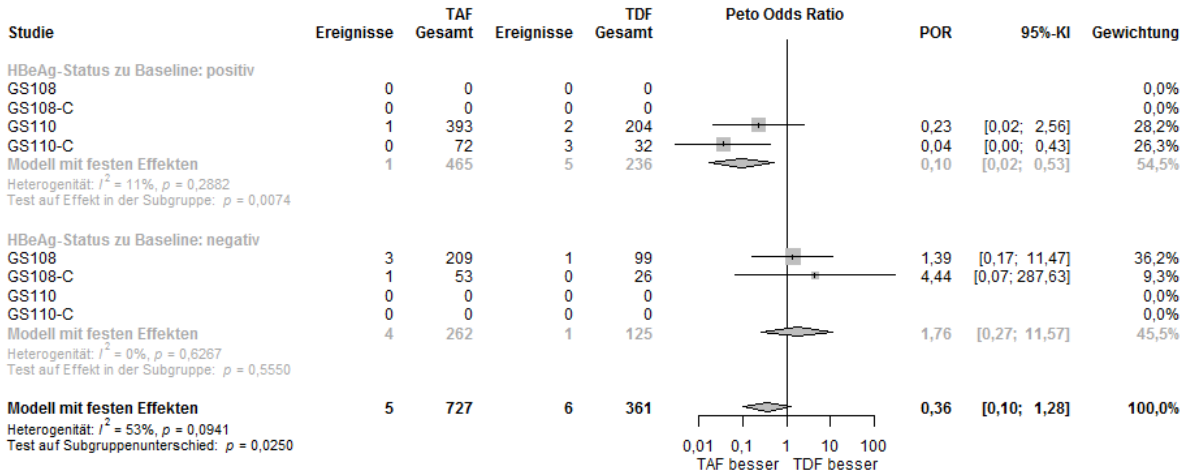


Abbildung 403: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

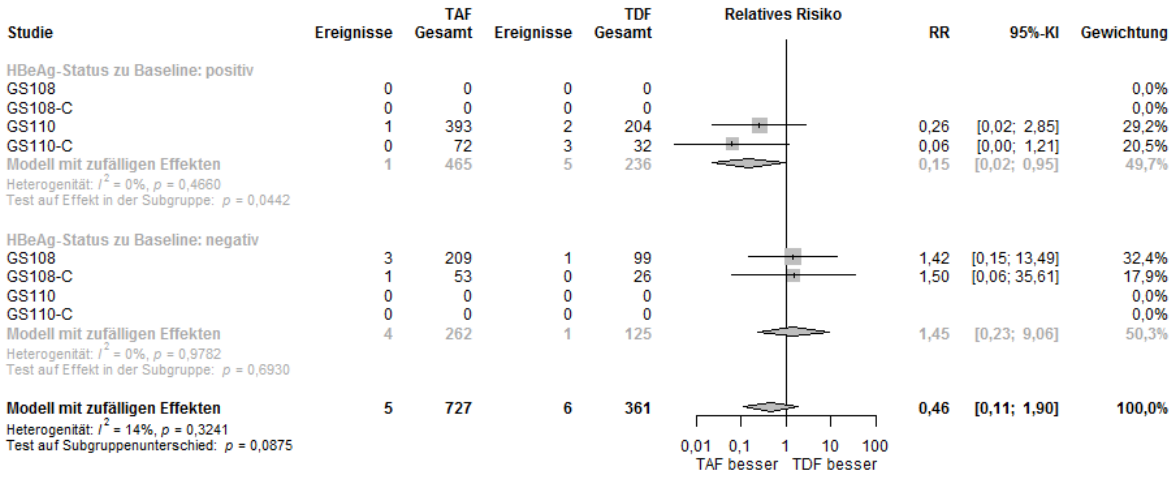


Abbildung 404: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

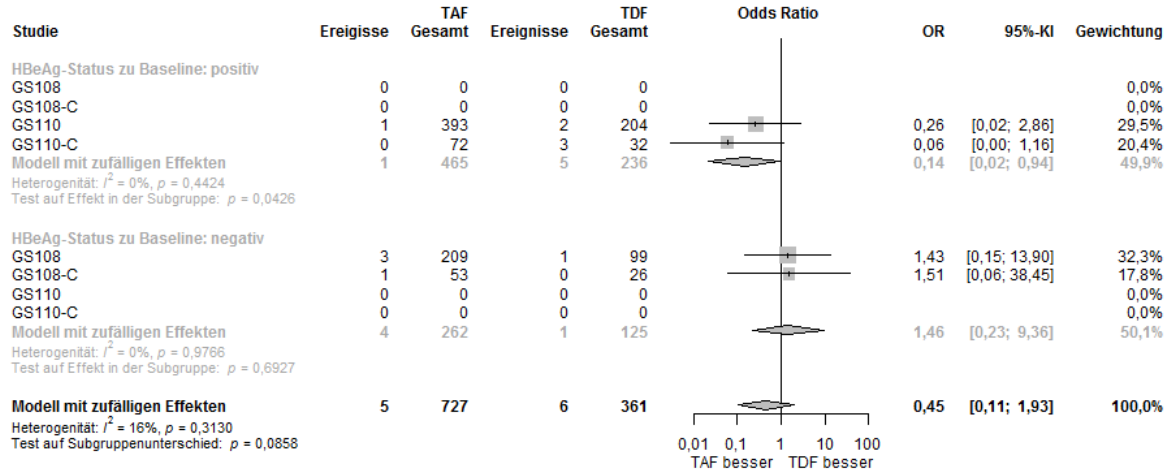


Abbildung 405: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.2.14 Subgruppenanalysen für Lebererkrankungen

Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT)

Tabelle 4-127: Subgruppenergebnisse für Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapienaive Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Subgruppen-variable ***Subgruppe*** Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert**
HBeAg-Status zu Baseline					
Positiv					
GS108	0	0	0	0	n.b.
GS108-C	0	0	0	0	n.b.
GS110	393	0	204	4 (2,0)	POR: 0,05 [0,01; 0,42], 0,0054 0,06 [0,00; 1,07], 0,0554 0,06 [0,00; 1,06], 0,0545
GS110-C	72	0	32	1 (3,1)	POR: 0,04 [0,00; 2,71], 0,1336 0,15 [0,01; 3,60], 0,2426 0,14 [0,01; 3,65], 0,2407
Negativ					
GS108	209	2 (1,0)	99	0	POR: 4,39 [0,22; 85,70], 0,3296 2,38 [0,12; 49,13], 0,5743 2,40 [0,11; 50,41], 0,5736
GS108-C	53	2 (3,8)	26	1 (3,8)	POR: 0,98 [0,09; 11,25], 0,9874 0,98 [0,09; 10,33], 0,9873 0,98 [0,08; 11,33], 0,9873
GS110	0	0	0	0	n.b.
GS110-C	0	0	0	0	n.b.
p-Wert des Interaktionstest					0,0080

HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

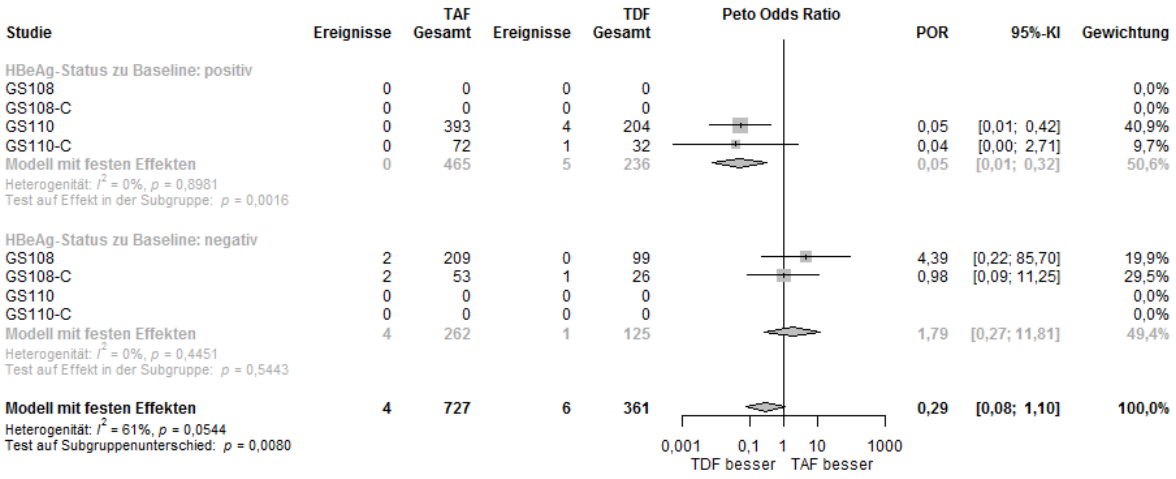


Abbildung 406: Meta-Analyse zu Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapienaive Patienten)

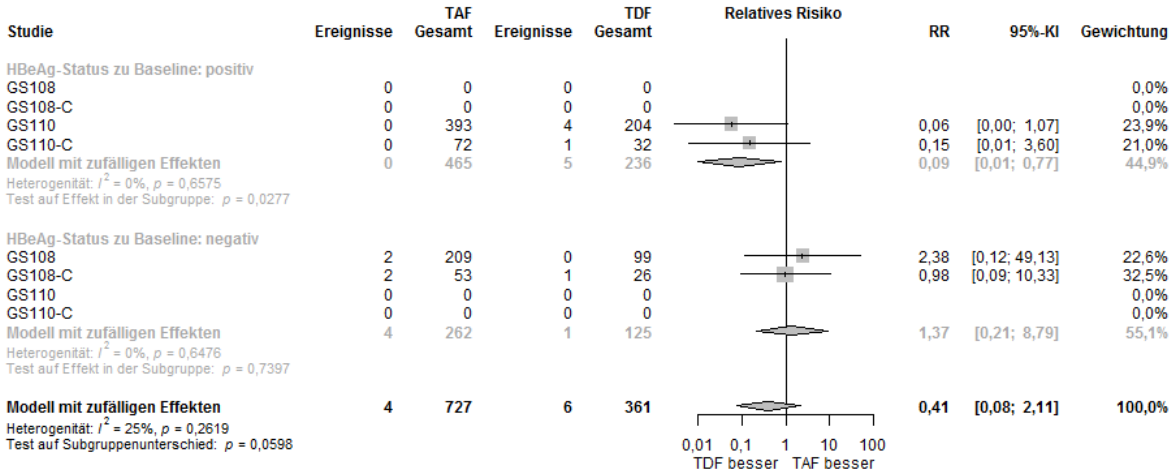


Abbildung 407: Meta-Analyse zu Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

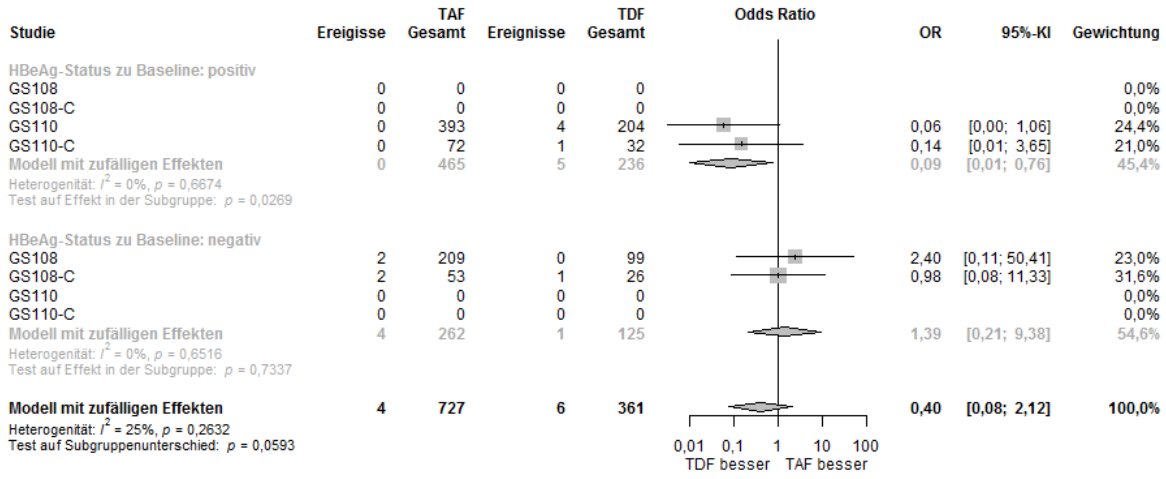


Abbildung 408: Meta-Analyse zu Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für therapieerfahrene Patienten (basierend auf einer Meta-Analyse der Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, Woche 96)

4.3.1.3.2.3.1 Subgruppenanalysen für Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.2 Subgruppenanalysen für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.3 Subgruppenanalysen für Serologisches Ansprechen (HBeAg-/HBsAg-Verlust und Serokonversion)

HBeAg-Verlust

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Serokonversion (anti-HBe)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

HBsAg-Verlust

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Serokonversion (anti-HBs)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.3.4 Subgruppenanalysen für Mortalität

Es verstarb kein Patient.

4.3.1.3.2.3.5 Subgruppenanalysen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.6 Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.7 Subgruppenanalysen für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.3.8 Subgruppenanalysen für häufige unerwünschte Ereignisse

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Bauch aufgetrieben (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Abdominalschmerz (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Schmerzen Oberbauch (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Chronische Gastritis (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Obstipation (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Diarrhoe (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Dyspepsie (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Übelkeit (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Brustkorbbeschwerden (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Ermüdung (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Fieber (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Grippe (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Peritonsillarabszess (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Infektion der oberen Atemwege (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Harnwegsinfektion (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Untersuchungen (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Parathormon im Blut erhöht (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Thrombozytenzahl vermindert (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Gewicht erniedrigt (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Hyperurikämie (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Arthralgie (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Rückenschmerzen (PT)

Tabelle 4-128: Subgruppenergebnisse für häufige UE - Rückenschmerzen (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Subgruppen-variable ***Subgruppe*** Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert**
HBV-DNA zu Baseline					
<10^7 IU/mL					
GS108	55	2 (3,6)	31	6 (19,4)	POR: 0,16 [0,04; 0,72], 0,0166 0,19 [0,04; 0,88], 0,0332 0,16 [0,03; 0,83], 0,0299
GS108-C	35	1 (2,9)	16	0	POR: 4,29 [0,06; 293,29], 0,4990 1,42 [0,06; 33,00], 0,8283 1,43 [0,06; 37,15], 0,8279
GS110	48	1 (2,1)	25	1 (4,0)	POR: 0,49 [0,03; 9,31], 0,6364 0,52 [0,03; 7,98], 0,6395 0,51 [0,03; 8,52], 0,6398
GS110-C	21	0	11	0	n.b.
≥10^7 IU/mL					
GS108	21	1 (4,8)	10	0	POR: 4,38 [0,07; 289,73], 0,4902 1,50 [0,07; 33,89], 0,7988 1,54 [0,06; 41,08], 0,7978
GS108-C	16	1 (6,2)	8	0	POR: 4,48 [0,07; 286,49], 0,4795 1,59 [0,07; 35,15], 0,7697 1,65 [0,06; 44,97], 0,7680
GS110	140	10 (7,1)	63	3 (4,8)	POR: 1,48 [0,44; 4,99], 0,5225 1,50 [0,43; 5,26], 0,5267 1,54 [0,41; 5,79], 0,5243
GS110-C	30	2 (6,7)	14	0	POR: 4,49 [0,22; 91,13], 0,3283 2,42 [0,12; 47,31], 0,5603 2,54 [0,11; 56,55], 0,5552
				p-Wert des Interaktionstest	0,0182

Subgruppen-variable ***Subgruppe*** Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert**
ALT zu Baseline (Zentrallabor)					
≤ULN					
GS108	12	0	3	1 (33,3)	POR: 0,01 [0,00; 0,90], 0,0455 0,10 [0,01; 2,06], 0,1365 0,07 [0,00; 2,16], 0,1269
GS108-C	9	0	8	0	n.b.
GS110	13	0	6	0	n.b.
GS110-C	8	0	1	0	n.b.
>ULN					
GS108	64	3 (4,7)	38	5 (13,2)	POR: 0,31 [0,07; 1,38], 0,1258 0,36 [0,09; 1,41], 0,1409 0,32 [0,07; 1,44], 0,1396
GS108-C	42	2 (4,8)	16	0	POR: 4,08 [0,18; 93,13], 0,3785 1,98 [0,10; 39,07], 0,6544 2,04 [0,09; 44,76], 0,6518
GS110	175	11 (6,3)	82	4 (4,9)	POR: 1,29 [0,42; 3,94], 0,6543 1,29 [0,42; 3,93], 0,6555 1,31 [0,40; 4,24], 0,6545
GS110-C	43	2 (4,7)	24	0	POR: 4,87 [0,26; 89,54], 0,2870 2,84 [0,14; 56,86], 0,4946 2,95 [0,14; 64,04], 0,4905
				p-Wert des Interaktionstest	0,0483

ALT=Alaninaminotransferase, DNA=Desoxyribonukleinsäure, HBV=Hepatitis-B-Virus, IU=Internationale Einheit, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, ULN=Obergrenze des Normbereichs

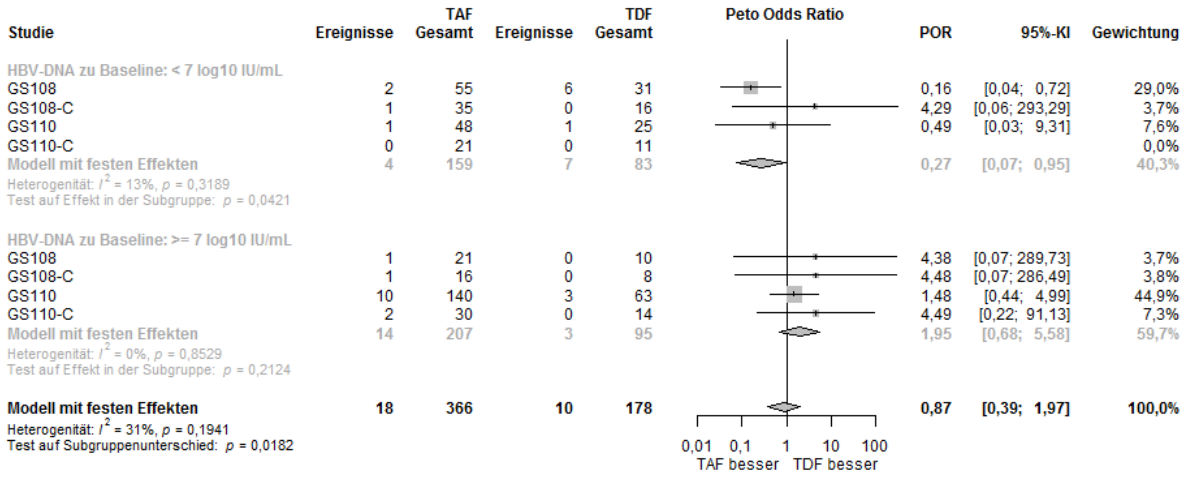


Abbildung 409: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT), stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

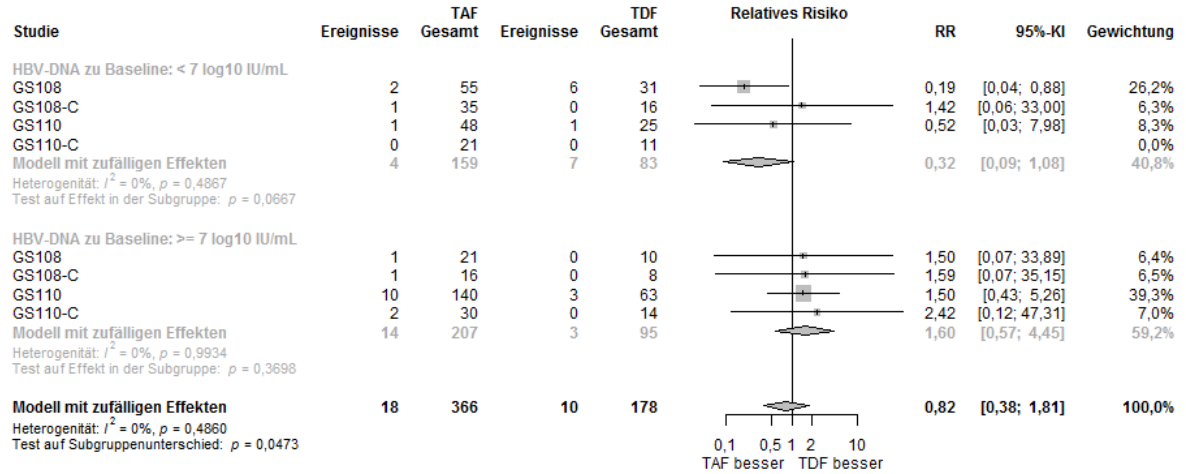


Abbildung 410: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT), stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

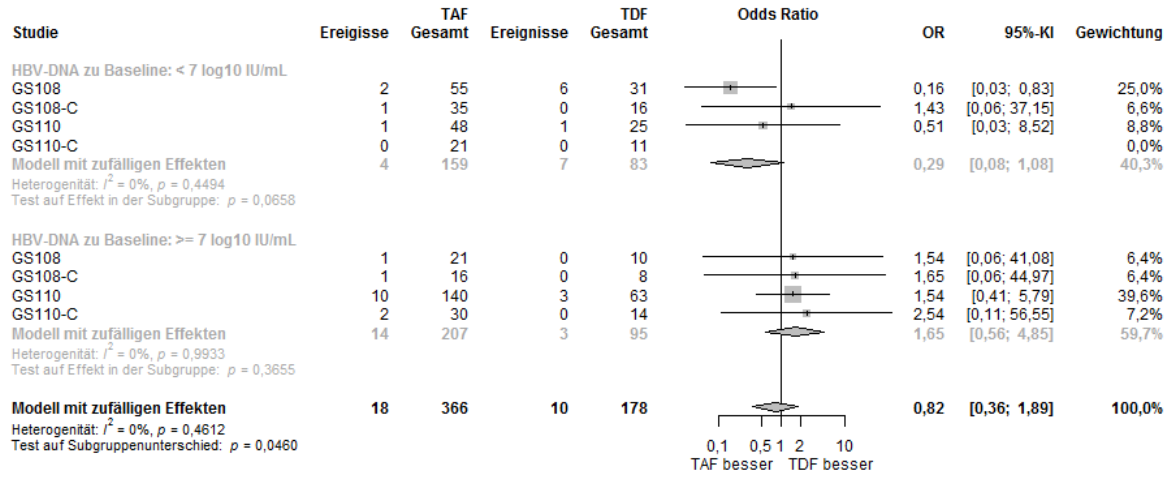


Abbildung 411: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT), stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

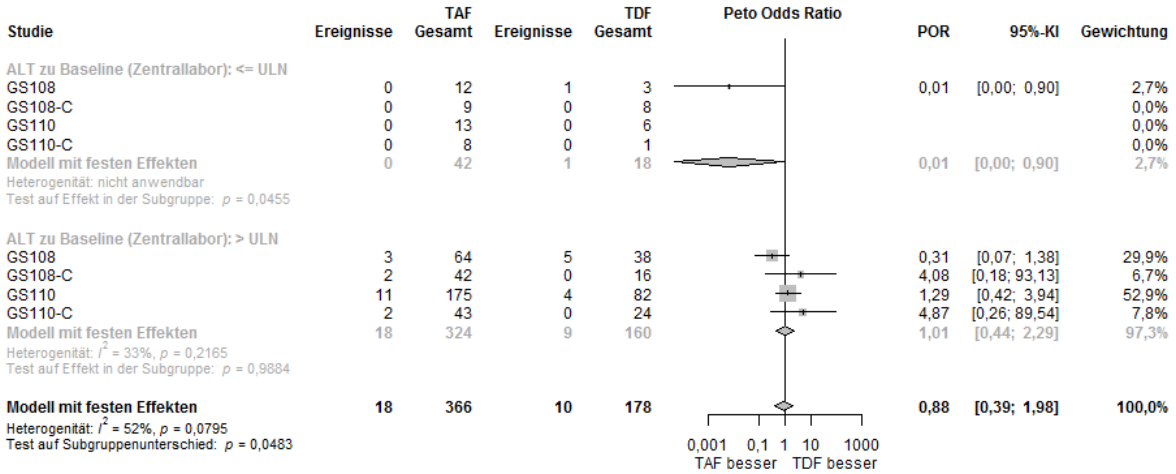


Abbildung 412: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT), stratifiziert nach ALT zu Baseline (Zentrallabor) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

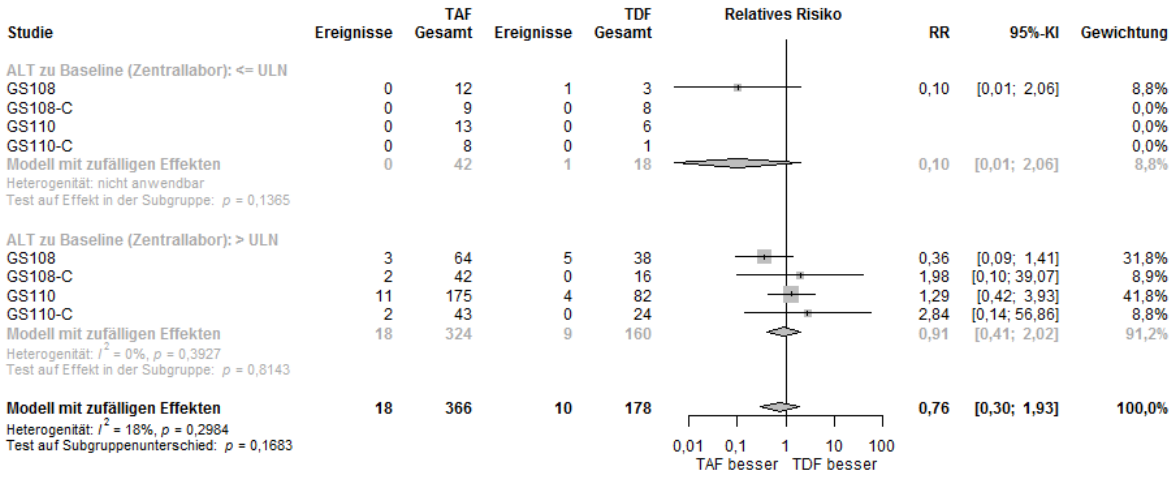


Abbildung 413: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT), stratifiziert nach ALT zu Baseline (Zentrallabor) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

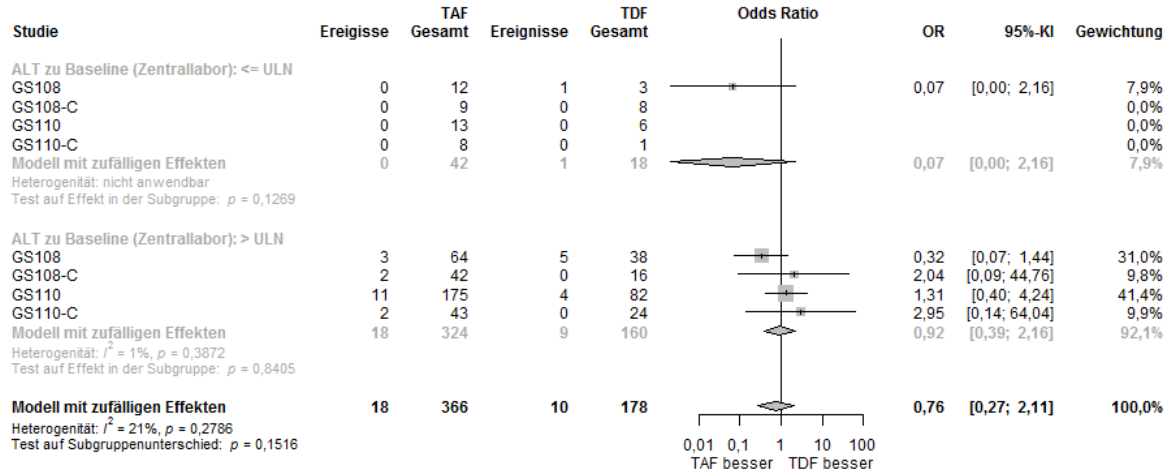


Abbildung 414: Meta-Analyse zu häufige UE - Rückenschmerzen (PT), stratifiziert nach ALT zu Baseline (Zentrallabor) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Muskelschwäche (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Myalgie (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Schmerzen in einer Extremität (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Tabelle 4-129: Subgruppenergebnisse für häufige UE - Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Subgruppen-variable ***Subgruppe*** Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert**
HBeAg-Status zu Baseline					
Positiv					
GS108	0	0	0	0	n.b.
GS108-C	0	0	0	0	n.b.
GS110	188	24 (12,8)	88	19 (21,6)	0,59 [0,34; 1,02], 0,0593 0,53 [0,27; 1,03], 0,0622
GS110-C	51	5 (9,8)	25	2 (8)	1,23 [0,26; 5,88], 0,7994 1,25 [0,23; 6,94], 0,7987
Negativ					
GS108	76	15 (19,7)	41	3 (7,3)	2,70 [0,83; 8,78], 0,0993 3,11 [0,85; 11,48], 0,0877
GS108-C	51	7 (13,7)	24	2 (8,3)	1,65 [0,37; 7,34], 0,5129 1,75 [0,34; 9,14], 0,5069
GS110	0	0	0	0	n.b.
GS110-C	0	0	0	0	n.b.
				p-Wert des Interaktionstest	0,0209

HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

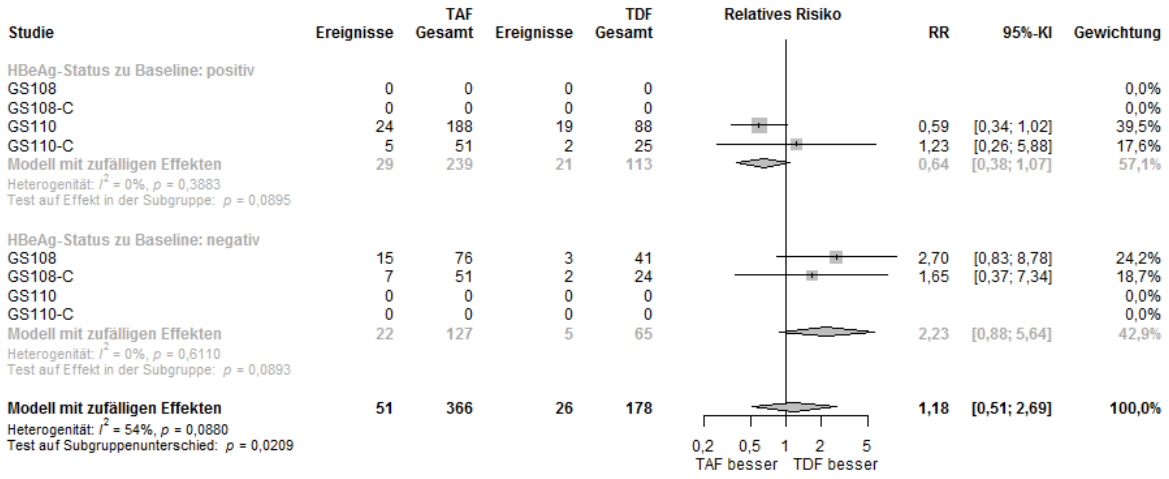


Abbildung 415: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

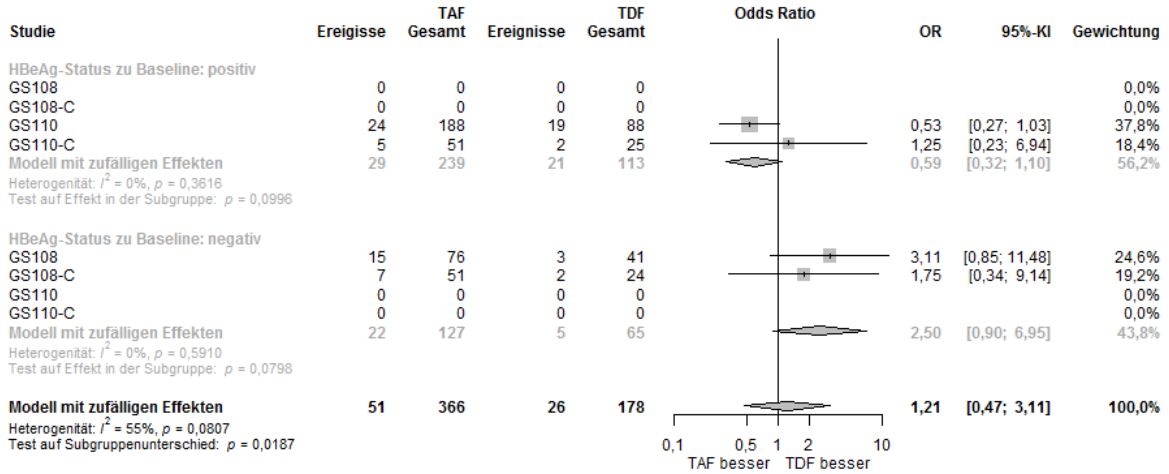


Abbildung 416: Meta-Analyse zu häufige UE - Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Schwindelgefühl (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Kopfschmerz (PT)

Tabelle 4-130: Subgruppenergebnisse für häufige UE - Kopfschmerz (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Subgruppen-variable ***Subgruppe*** Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert**
HBeAg-Status zu Baseline					
Positiv					
GS108	0	0	0	0	n.b.
GS108-C	0	0	0	0	n.b.
GS110	188	9 (4,8)	88	13 (14,8)	0,32 [0,14; 0,73], 0,0065 0,29 [0,12; 0,71], 0,0065
GS110-C	51	1 (2,0)	25	1 (4,0)	0,49 [0,03; 7,52], 0,6088 0,48 [0,03; 8,01], 0,6092
Negativ					
GS108	76	10 (13,2)	41	2 (4,9)	2,70 [0,62; 11,73], 0,1858 2,95 [0,62; 14,19], 0,1759
GS108-C	51	2 (3,9)	24	1 (4,2)	0,94 [0,09; 9,88], 0,9597 0,94 [0,08; 10,89], 0,9597
GS110	0	0	0	0	n.b.
GS110-C	0	0	0	0	n.b.
p-Wert des Interaktionstest					0,0170

HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

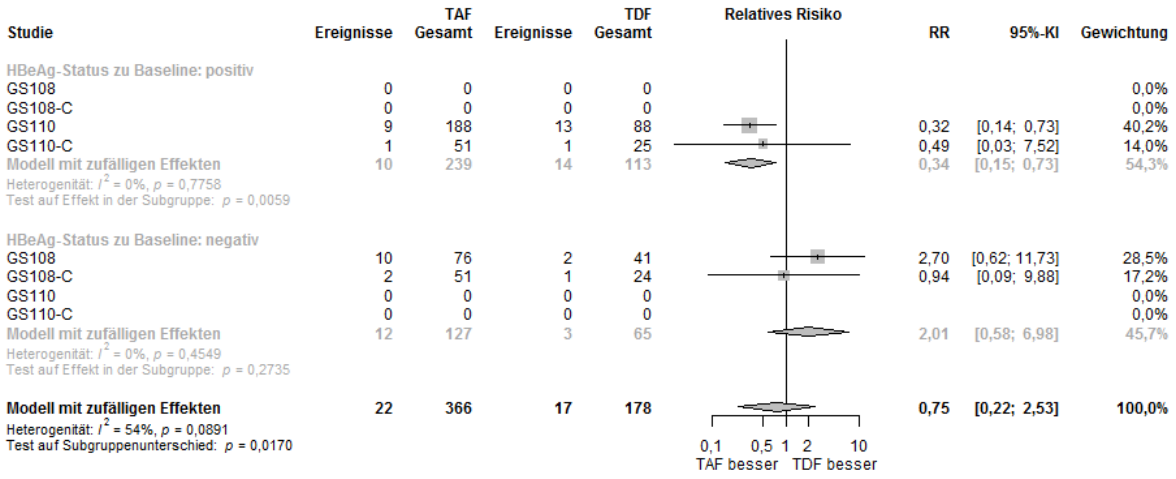


Abbildung 417: Meta-Analyse zu häufige UE - Kopfschmerz (PT), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

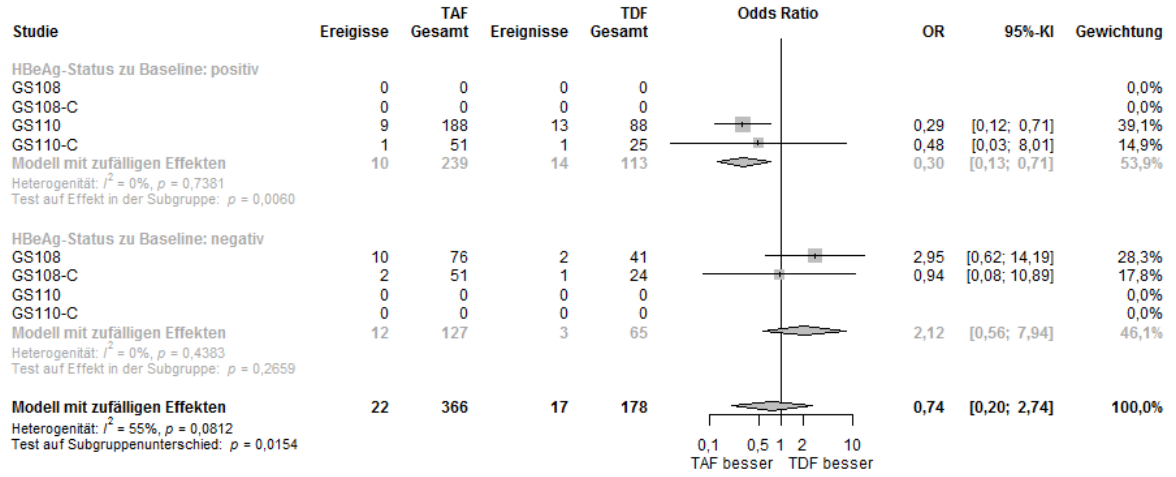


Abbildung 418: Meta-Analyse zu häufige UE - Kopfschmerz (PT), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Die Ergebnisse hierzu werden im Rahmen der Analyse der Nierenerkrankungen betrachtet und sind weiter unten in diesem Abschnitt aufgeführt.

Proteinurie (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Husten (PT)

Tabelle 4-131: Subgruppenergebnisse für häufige UE - Husten (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Subgruppen-variable ***Subgruppe*** Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert**
ALT zu Baseline (Zentrallabor)					
≤ULN					
GS108	12	0	3	2 (66,7)	POR: 0,00 [0,00; 0,17], 0,0033 0,06 [0,00; 1,03], 0,0528 0,02 [0,00; 0,78], 0,0355
GS108-C	9	0	8	0	n.b.
GS110	13	0	6	0	n.b.
GS110-C	8	0	1	0	n.b.
>ULN					
GS108	64	7 (10,9)	38	2 (5,3)	POR: 2,01 [0,49; 8,22], 0,3310 2,08 [0,45; 9,50], 0,3454 2,21 [0,43; 11,24], 0,3390
GS108-C	42	6 (14,3)	16	0	POR: 4,54 [0,70; 29,61], 0,1134 5,14 [0,31; 86,32], 0,2554 5,88 [0,31; 110,57], 0,2369
GS110	175	17 (9,7)	82	11 (13,4)	POR: 0,68 [0,30; 1,58], 0,3758 0,72 [0,36; 1,48], 0,3740 0,69 [0,31; 1,56], 0,3768

Subgruppen-variable ***Subgruppe*** Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert**
GS110-C	43	2 (4,7)	24	3 (12,5)	POR: 0,33 [0,05; 2,15], 0,2447 0,37 [0,07; 2,07], 0,2594 0,34 [0,05; 2,20], 0,2588
				p-Wert des Interaktionstest	0,0040

ALT=Alaninaminotransferase, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, ULN=Obergrenze des Normbereichs

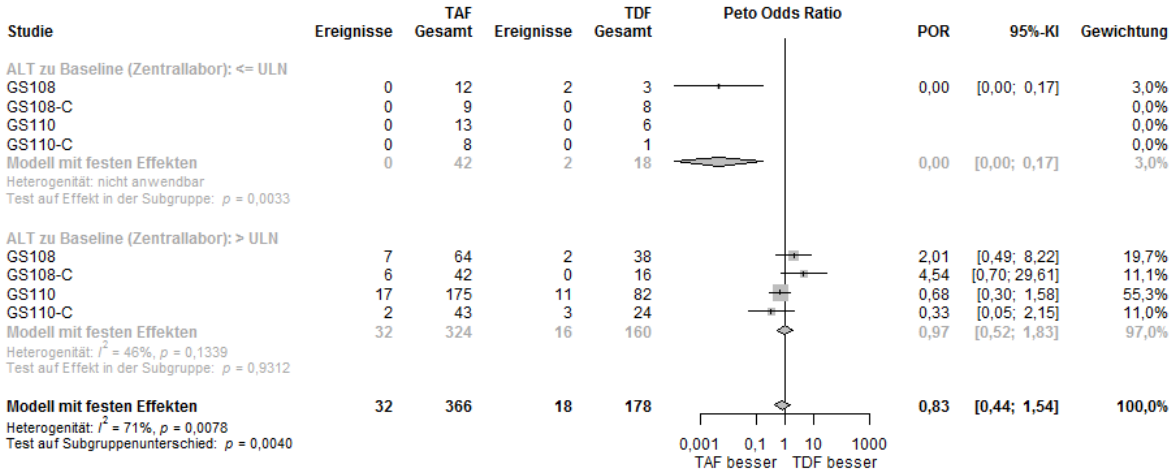


Abbildung 419: Meta-Analyse zu häufige UE - Husten (PT), stratifiziert nach ALT zu Baseline (Zentrallabor) aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

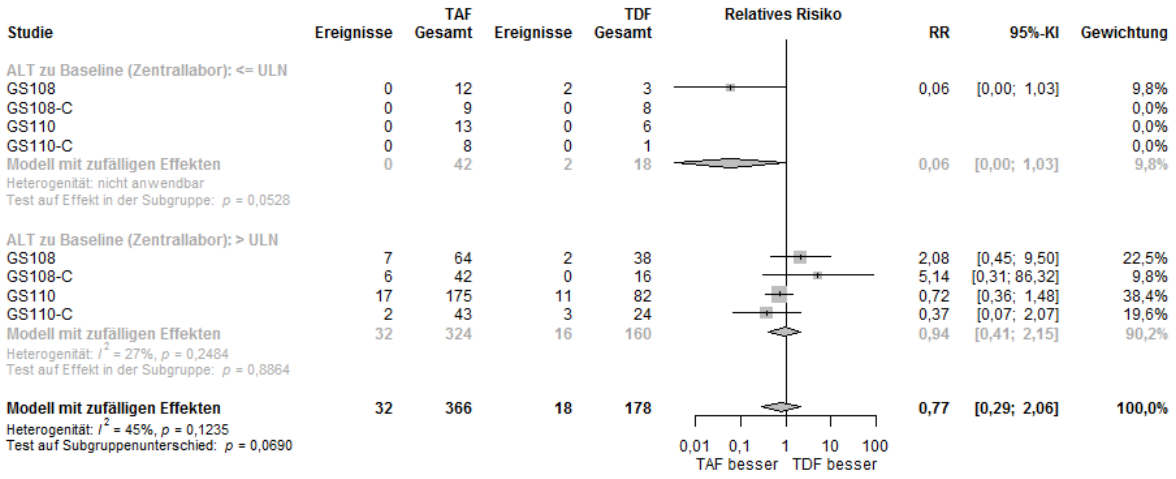


Abbildung 420: Meta-Analyse zu häufige UE - Husten (PT), stratifiziert nach ALT zu Baseline (Zentrallabor) aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

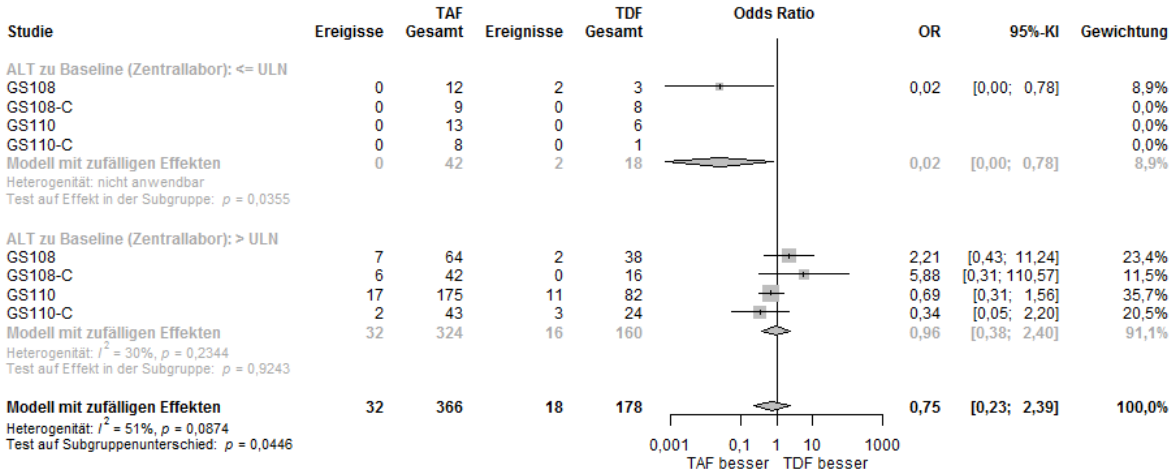


Abbildung 421: Meta-Analyse zu häufige UE - Husten (PT), stratifiziert nach ALT zu Baseline (Zentrallabor) aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Schmerzen im Oropharynx (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Ausschlag (PT)

Tabelle 4-132: Subgruppenergebnisse für häufige UE - Ausschlag (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Subgruppen-variable ***Subgruppe*** Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert**
HBV-DNA zu Baseline					
<10^7 IU/mL					
GS108	55	1 (1,8)	31	0	POR: 4,78 [0,08; 283,08], 0,4528 1,71 [0,07; 40,85], 0,7390 1,73 [0,07; 43,86], 0,7384
GS108-C	35	1 (2,9)	16	0	POR: 4,29 [0,06; 293,29], 0,4990 1,42 [0,06; 33,00], 0,8283 1,43 [0,06; 37,15], 0,8279
GS110	48	2 (4,2)	25	0	POR: 4,68 [0,25; 88,53], 0,3041 2,65 [0,13; 53,23], 0,5237 2,74 [0,13; 59,33], 0,5202
GS110-C	21	1 (4,8)	11	0	POR: 4,59 [0,07; 284,41], 0,4692 1,64 [0,07; 37,15], 0,7572 1,68 [0,06; 44,77], 0,7558
≥10^7 IU/mL					
GS108	21	1 (4,8)	10	1 (10,0)	POR: 0,43 [0,02; 8,81], 0,5851 0,48 [0,03; 6,86], 0,5857 0,45 [0,03; 8,03], 0,5870
GS108-C	16	0	8	0	n.b.
GS110	140	2 (1,4)	63	2 (3,2)	POR: 0,41 [0,05; 3,44], 0,4088 0,45 [0,06; 3,12], 0,4192 0,44 [0,06; 3,21], 0,4197
GS110-C	30	1 (3,3)	14	2 (14,3)	POR: 0,19 [0,02; 2,23], 0,1845 0,23 [0,02; 2,36], 0,2179 0,21 [0,02; 2,50], 0,2155
				p-Wert des Interaktionstest	0,0253

DNA=Desoxyribonukleinsäure, HBV=Hepatitis-B-Virus, IU=Internationale Einheit, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

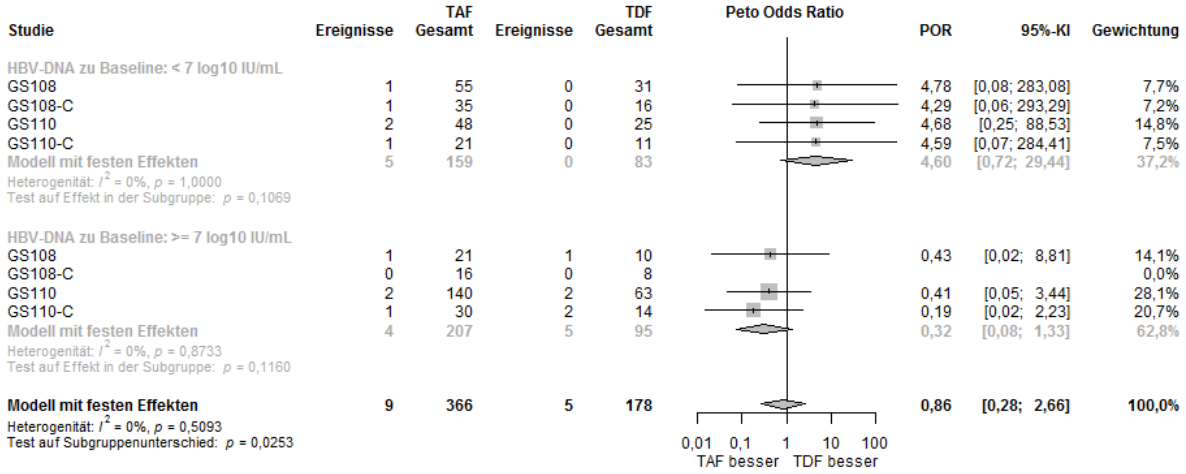


Abbildung 422: Meta-Analyse zu häufige UE - Ausschlag (PT), stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (POR, FEM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

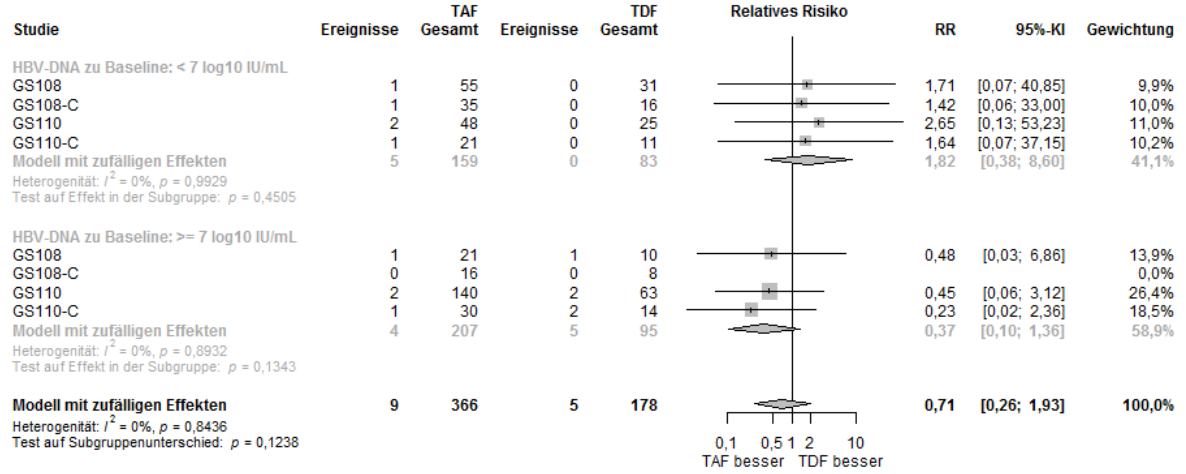


Abbildung 423: Meta-Analyse zu häufige UE - Ausschlag (PT), stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

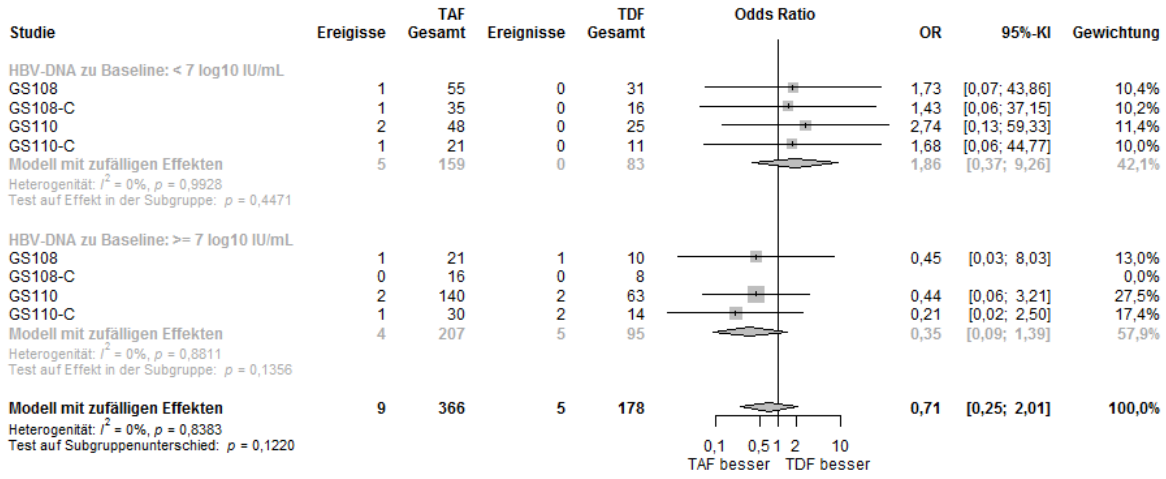


Abbildung 424: Meta-Analyse zu häufige UE - Ausschlag (PT), stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Gefäßerkrankungen (SOC)

Tabelle 4-133: Subgruppenergebnisse für häufige UE - Gefäßerkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Subgruppen-variable ***Subgruppe*** Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert**
HBeAg-Status zu Baseline					
Positiv					
GS108	0	0	0	0	n.b.
GS108-C	0	0	0	0	n.b.
GS110	188	6 (3,2)	88	1 (1,1)	2,81 [0,34; 22,98], 0,3356 2,87 [0,34; 24,19], 0,3328
GS110-C	51	2 (3,9)	25	1 (4,0)	0,98 [0,09; 10,30], 0,9868 0,98 [0,08; 11,35], 0,9868
Negativ					
GS108	76	1 (1,3)	41	6 (14,6)	0,09 [0,01; 0,72], 0,0234 0,08 [0,01; 0,67], 0,0202
GS108-C	51	0	24	0	n.b.
GS110	0	0	0	0	n.b.

Subgruppen-variable ***Subgruppe*** Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert**
GS110-C	0	0	0	0	n.b.
				p-Wert des Interaktionstest	0,0253

HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

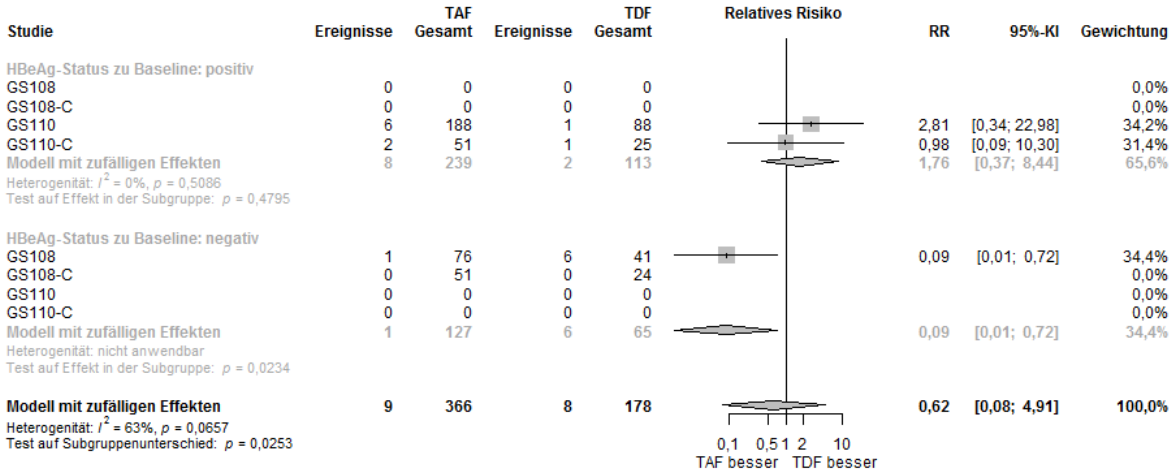


Abbildung 425: Meta-Analyse zu häufige UE - Gefäßerkrankungen (SOC), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

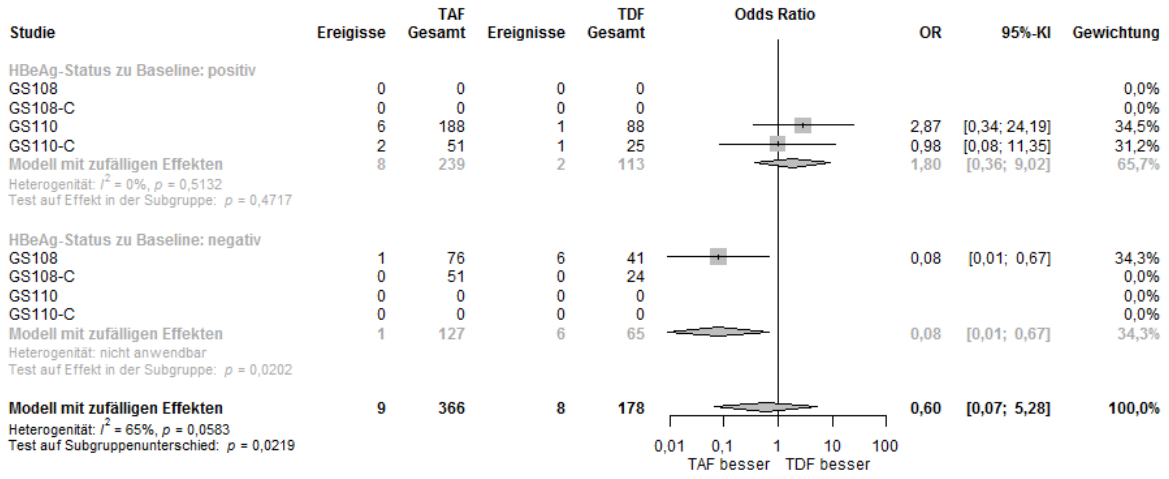


Abbildung 426: Meta-Analyse zu häufige UE - Gefäßerkrankungen (SOC), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

Hypertonie (PT)

Tabelle 4-134: Subgruppenergebnisse für häufige UE - Hypertonie (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Subgruppen-variable ***Subgruppe*** Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert**
HBeAg-Status zu Baseline					
Positiv					
GS108	0	0	0	0	n.b.
GS108-C	0	0	0	0	n.b.
GS110	188	4 (2,1)	88	1 (1,1)	1,87 [0,21; 16,51], 0,5722 1,89 [0,21; 17,17], 0,5713
GS110-C	51	2 (3,9)	25	1 (4,0)	0,98 [0,09; 10,30], 0,9868 0,98 [0,08; 11,35], 0,9868
Negativ					
GS108	76	0	41	5 (12,2)	0,05 [0,00; 0,88], 0,0403 0,04 [0,00; 0,81], 0,0353
GS108-C	51	0	24	0	n.b.
GS110	0	0	0	0	n.b.

Subgruppen-variable ***Subgruppe*** Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert**
GS110-C	0	0	0	0	n.b.
				p-Wert des Interaktionstest	0,0468

HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

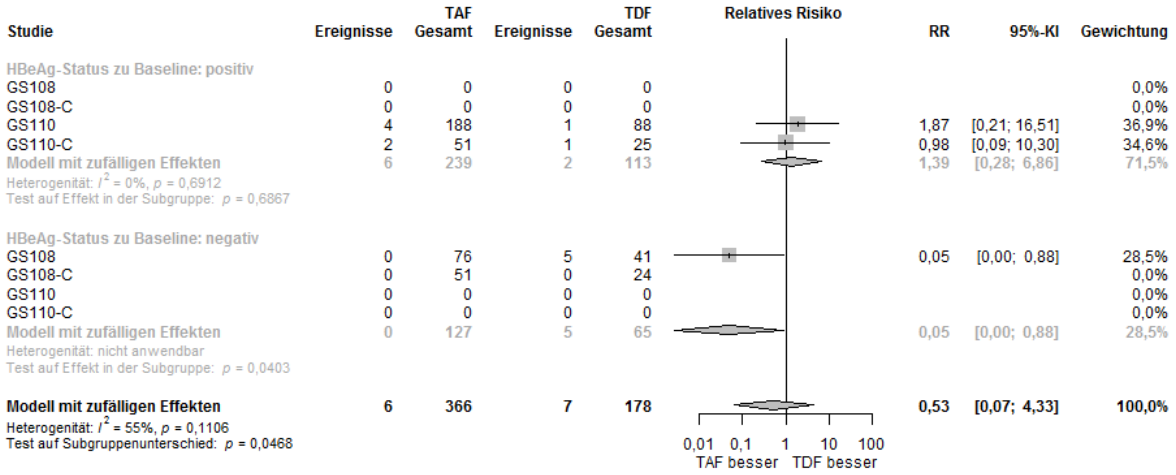


Abbildung 427: Meta-Analyse zu häufige UE - Hypertonie (PT), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

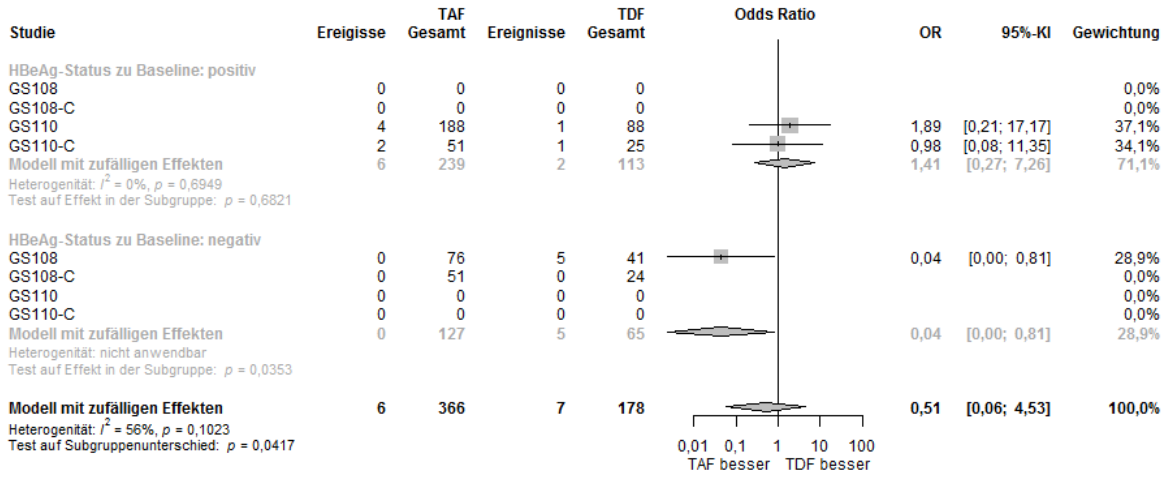


Abbildung 428: Meta-Analyse zu häufige UE - Hypertonie (PT), stratifiziert nach HBeAg-Status zu Baseline aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapieerfahrene Patienten)

4.3.1.3.2.3.9 Subgruppenanalysen für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Harnstein (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.3.10 Subgruppenanalysen für häufige unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Untersuchungen (SOC)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Alaninaminotransferase erhöht (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.3.11 Subgruppenanalysen für häufige Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Übelkeit (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.3.12 Subgruppenanalysen für Nierenerkrankungen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Tabelle 4-135: Subgruppenergebnisse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, therapieerfahrene Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Subgruppen-variable ***Subgruppe*** Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert**
Alter					
<50 Jahre					
GS108	48	5 (10,4)	24	0	5,61 [0,32; 97,48], 0,2363 6,20 [0,33; 116,85], 0,2236
GS108-C	40	3 (7,5)	17	1 (5,9)	1,27 [0,14; 11,40], 0,8279 1,30 [0,13; 13,44], 0,8273
GS110	160	12 (7,5)	71	2 (2,8)	2,66 [0,61; 11,59], 0,1919 2,80 [0,61; 12,84], 0,1859
GS110-C	45	2 (4,4)	20	0	2,28 [0,11; 45,49], 0,5888 2,36 [0,11; 51,34], 0,5856
≥50 Jahre					
GS108	28	3 (10,7)	17	5 (29,4)	0,36 [0,10; 1,33], 0,1274 0,29 [0,06; 1,41], 0,1245
GS108-C	11	1 (9,1)	7	2 (28,6)	0,32 [0,04; 2,89], 0,3088 0,25 [0,02; 3,47], 0,3015
GS110	28	1 (3,6)	17	2 (11,8)	0,30 [0,03; 3,10], 0,3146 0,28 [0,02; 3,32], 0,3118

Subgruppen-variable ***Subgruppe*** Studie	**TAF**		**TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert** **OR [95%-KI], p-Wert**
GS110-C	6	1 (16,7)	5	2 (40)	0,42 [0,05; 3,36], 0,4109 0,30 [0,02; 4,91], 0,3985
				p-Wert des Interaktionstest	0,0065

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

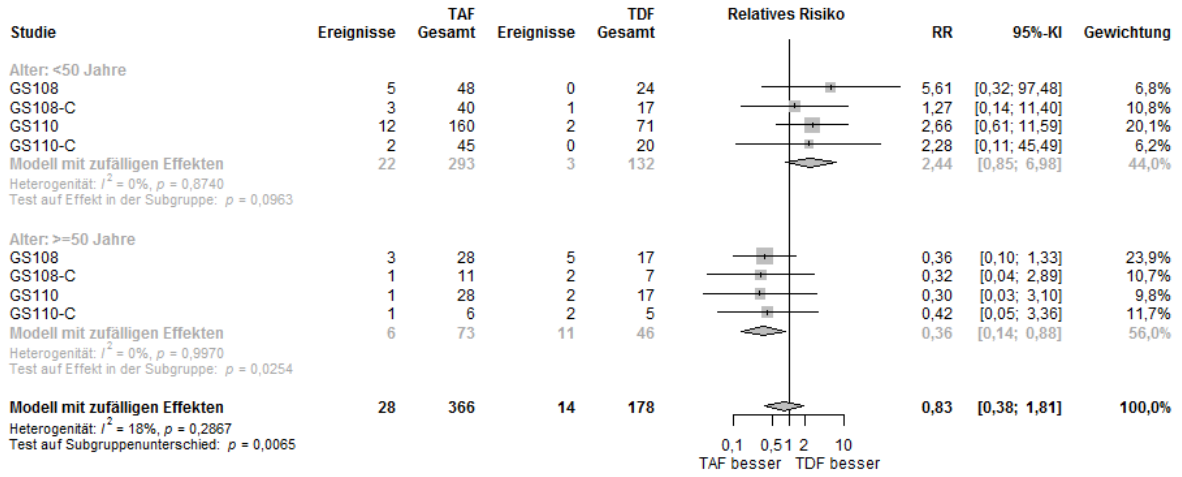


Abbildung 429: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT; TAF vs. TDF (RR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

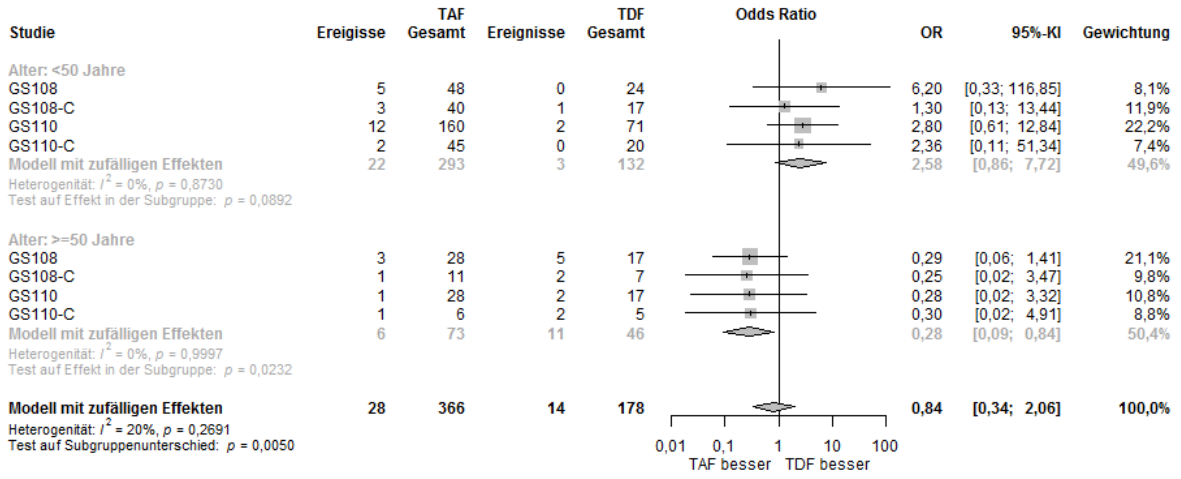


Abbildung 430: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT; TAF vs. TDF (OR, REM, Woche 96, therapienaive Patienten)

Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Nierenfunktionsstörungen

Veränderung $eGFR_{CG}$

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Strukturelle Nierenschädigung

Veränderung UPCR

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Veränderung UACR

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.13 Subgruppenanalysen für Veränderungen der Knochendichte/Frakturen

Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Osteoporose (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Osteopenie (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.14 Subgruppenanalysen für Lebererkrankungen

Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

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 zur zVT wurden vier doppelblinde RCT (GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C) eingeschlossen, in welchen das zbAM TAF direkt mit TDF verglichen wird.

Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden untersucht und in die Bewertung des Zusatznutzens eingeschlossen:

- Wirksamkeit:
  - Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ)
  - Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung)
  - Serologisches Ansprechen
    - HBeAg-Verlust
    - Serokonversion (anti-HBe)
    - HBsAg-Verlust
    - Serokonversion (anti-HBs)
- UE:
  - Mortalität
  - SUE
  - UE Grad 3-4
  - Therapieabbrüche aufgrund von UE
  - UE von Interesse:

    Spezifische UE für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit wie folgt ausgewählt:

    - UE bei ≥5% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten
    - SUE bei ≥1% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten
    - UE Grad 3-4 bei ≥1% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten
    - Therapieabbrüche aufgrund von UE bei ≥1% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten

    Zum anderen werden spezifische UE ausgewählt, die für das Krankheitsbild oder die in den Studien eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind:

    - Nierenerkrankungen
      - Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)
      - Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT)

- Nierenfunktionsstörungen anhand der mittleren Veränderung ab Baseline der
  - $eGFR_{CG}$ (mL/min)
  - $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ (mL/min/1,73m2)
- Strukturelle Nierenschädigung anhand der mittleren Veränderung ab Baseline der
  - UPCR (mg/g)
  - UACR (mg/g)

▪ Veränderungen der Knochendichte/Frakturen
- Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)
- Osteoporose (PT)
- Osteopenie (PT)
- Prozentuale Veränderung der Knochendichte
  - in der Hüfte
  - in der Wirbelsäule

▪ Lebererkrankungen
- Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT)

Ergänzend wird die Gesamtrate UE dargestellt, aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz jedoch nicht für die Zusatznutzenableitung herangezogen. Dargestellt werden primär die Ergebnisse unter Verwendung des RR, POR bzw. der MD. Außerdem werden hier nur die Subgruppenergebnisse dargestellt, die in Abschnitt 4.3.1.3.2 als fazitrelevant beschrieben wurden.

4.3.1.3.3.1 Zusammenfassung der Ergebnisse für therapienaive Patienten (Basierend auf einer Meta-Analyse der Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, Woche 96)

Wirksamkeit

Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ)

Hinsichtlich **Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,98 [0,93; 1,03], p=0,4590). Die Sensitivitätsanalyse unter Verwendung des M=E-Ansatzes zeigt konsistente Ergebnisse (RR [95%-KI]: 0,98 [0,93; 1,04], p=0,5019).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung)

Hinsichtlich **Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD)** zeigt sich zu Woche 96 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TAF (RR [95%-KI]: 1,35 [1,18; 1,55], p<0,0001), welcher sich auch in der Auswertung durch das Zentrallabor (RR [95%-KI]: 1,14 [1,05; 1,24], p=0,0016) zeigt.

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Serologisches Ansprechen (HBeAg-/HBsAg-Verlust und Serokonversion)

HBeAg-Verlust

Hinsichtlich **HBeAg-Verlust** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,19 [0,45; 1,64], p=0,3038).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Serokonversion (anti-HBe)

Hinsichtlich **Serokonversion (anti-HBe)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,39 [0,94; 2,05], p=0,0963).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

HBsAg-Verlust

Hinsichtlich **HBsAg-Verlust** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,33 [0,38; 4,68], p=0,6582).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Serokonversion (anti-HBs)

Hinsichtlich **Serokonversion (anti-HBs)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 4,51 [0,93; 21,83], p=0,0611).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Unerwünschte Ereignisse

Mortalität

Es verstarb kein Patient.

Ergänzend dargestellt: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Hinsichtlich **Gesamtrate UE** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,98 [0,89; 1,08], p=0,6636).

Da dieser Endpunkt lediglich ergänzend dargestellt wurde und nicht für die Nutzenableitung herangezogen wird, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich **SUE** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,81 [0,34; 1,95], p=0,6415).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Hinsichtlich **UE Grad 3-4** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,10 [0,64; 1,89], p=0,7277).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Hinsichtlich **Therapieabbrüche aufgrund von UE** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,68 [0,20; 2,28], p=0,5324).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Häufige unerwünschte Ereignisse

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Hinsichtlich **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,01 [0,70; 1,45], p=0,9787).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Bauch aufgetrieben (PT)

Hinsichtlich **Bauch aufgetrieben (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,77 [0,75; 4,18], p=0,1934).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Schmerzen Oberbauch (PT)

Hinsichtlich **Schmerzen Oberbauch (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,05 [0,59; 1,88], p=0,8688).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Obstipation (PT)

Hinsichtlich **Obstipation (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,56 [0,19; 1,62], p=0,2824).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Diarrhoe (PT)

Hinsichtlich **Diarrhoe (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,20 [0,66; 2,19], p=0,5455).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Dyspepsie (PT)

Hinsichtlich **Dyspepsie (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,95 [0,54; 1,69], p=0,8666).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT)

Hinsichtlich **Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,84 [0,30; 2,38], p=0,7415).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch HBV-DNA zu Baseline (p=0,0006). In der Gruppe der Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $<10^7$ IU/mL beträgt das POR [95%-KI] 4,68 [1,06; 20,71] mit p=0,0420 (Heterogenität: p=0,9683; I^2=0%) und in der Gruppe der Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $\geq 10^7$ IU/mL beträgt es 0,11 [0,02; 0,52] mit p=0,0053 (Heterogenität: p=0,1302; I^2=51%). Demnach besteht bei Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $<10^7$ IU/mL ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von TAF, der jedoch nur geringfügig und daher nicht fazitrelevant ist und bei Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $\geq 10^7$ IU/mL ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF.

Übelkeit (PT)

Hinsichtlich **Übelkeit (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,02 [0,59; 1,78], p=0,9345).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Zahnschmerzen (PT)

Hinsichtlich **Zahnschmerzen (PT)** zeigt sich zu Woche 96 statistisch signifikante und unerklärte Heterogenität in der Meta-Analyse.

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)

Hinsichtlich **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,06 [0,77; 1,45], p=0,7187).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Brustkorbbeschwerden (PT)

Hinsichtlich **Brustkorbbeschwerden (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,46 [0,18; 11,93], p=0,7243).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Ermüdung (PT)

Hinsichtlich **Ermüdung (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,05 [0,61; 1,79], p=0,8660).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Fieber (PT)

Hinsichtlich **Fieber (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,58 [0,80; 3,13], p=0,1918).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)

Hinsichtlich **Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,05 [0,63; 1,76], p=0,8567).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Cholezystitis (PT)

Hinsichtlich **Cholezystitis (PT)** zeigt sich zu Woche 96 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,12 [0,02; 0,78], p=0,0260).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Steatosis hepatis (PT)

Hinsichtlich **Steatosis hepatis (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 2,57 [0,90; 7,35], p=0,0793).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Hinsichtlich **Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,01 [0,87; 1,18], p=0,8853).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Grippe (PT)

Hinsichtlich **Grippe (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,50 [0,72; 3,14], p=0,2833).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Infektion der oberen Atemwege (PT)

Hinsichtlich **Infektion der oberen Atemwege (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,88 [0,64; 1,22], p=0,4414).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Harnwegsinfektion (PT)

Hinsichtlich **Harnwegsinfektion (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,84 [0,43; 1,63], p=0,6037).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Untersuchungen (SOC)

Hinsichtlich **Untersuchungen (SOC)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,79 [0,53; 1,19], p=0,2614).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Amylase erhöht (PT)

Hinsichtlich **Amylase erhöht (PT)** zeigt sich zu Woche 96 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,11 [0,02; 0,71], p=0,0204).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Cholesterin im Blut erniedrigt (PT)

Hinsichtlich **Cholesterin im Blut erniedrigt (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,41 [0,05; 3,48], p=0,4166).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT)

Hinsichtlich **Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,45 [0,08; 2,50], p=0,3616).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Parathormon im Blut erhöht (PT)

Hinsichtlich **Parathormon im Blut erhöht (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,63 [0,18; 2,16], p=0,4584).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Renale Kreatininclearance vermindert (PT)

Hinsichtlich **Renale Kreatininclearance vermindert (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,92 [0,16; 5,24], p=0,9213).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Gewicht erniedrigt (PT)

Hinsichtlich **Gewicht erniedrigt (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,59 [0,14; 2,39], p=0,4580).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)

Hinsichtlich **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,16 [0,70; 1,91], p=0,5634).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Appetit vermindert (PT)

Hinsichtlich **Appetit vermindert (PT)** zeigt sich zu Woche 96 statistisch signifikante und unerklärte Heterogenität in der Meta-Analyse.

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch HBeAg-Status zu Baseline (p=0,0040). In der Subgruppe der HBeAg-positiven Patienten beträgt das POR [95%-KI] 1,12 [0,39; 3,19] mit p=0,8310 (Heterogenität: p=0,4775; I^2=0%) und in der Gruppe der HBeAg-negativen Patienten beträgt es 0,08 [0,02; 0,34] mit p=0,0008 (Heterogenität: p=0,6929; I^2=0%). Bei

HBeAg-negativen Patienten besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)

Hinsichtlich **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,87 [0,61; 1,24], p=0,4433).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Arthralgie (PT)

Hinsichtlich **Arthralgie (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,02 [0,54; 1,91], p=0,9489).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Rückenschmerzen (PT)

Hinsichtlich **Rückenschmerzen (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,12 [0,65; 1,94], p=0,6855).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch HBV-DNA zu Baseline (p=0,0013). In der Gruppe der Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $<10^7$ IU/mL beträgt das POR [95%-KI] 2,71 [1,25; 5,89] mit p=0,0117 (Heterogenität: p=0,4210; I^2=0%) und in der Gruppe der Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $\geq 10^7$ IU/mL beträgt es 0,45 [0,20; 0,97] mit p=0,0427 (Heterogenität: p=0,1993; I^2=35%). Demnach besteht bei Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $<10^7$ IU/mL ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von TAF und bei Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $\geq 10^7$ IU/mL ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF, der jedoch nur geringfügig und daher nicht fazitrelevant ist.

Bandscheibenprotrusion (PT)

Hinsichtlich **Bandscheibenprotrusion (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,18 [0,05; 0,69], p=0,0124).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Osteoarthritis der Wirbelsäule (PT)

Hinsichtlich **Osteoarthritis der Wirbelsäule (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,47 [0,11; 2,06], p=0,3180).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Im Gesamtbild der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen und der darunter häufig auftretenden PT ergibt sich ein sehr heterogenes Bild. Zum einen liegt ein Vorteil von TAF hinsichtlich Bandscheibenprotrusion (PT) in der Gesamtpopulation vor. Zum anderen zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von TAF hinsichtlich Rückenschmerzen (PT) in der Subgruppe der Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $<10^7$ IU/mL. Widersprüchlich ist dies auch vor dem Hintergrund der deutlichen klinisch relevanten Vorteile von TAF hinsichtlich Veränderung der Knochendichte in der Hüfte und in der Wirbelsäule. Die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen besteht aus einer Kumulation diverser, teils klinisch heterogener Einzeldiagnosen, wohingegen der Endpunkt Veränderungen der Knochendichte/Frakturen, welcher auch die Key-Sicherheitsendpunkte der Veränderung der Knochendichte in der Hüfte und in der Wirbelsäule umfasst, ein deutlich homogeneres Bild des ossären Sicherheitsprofils von TAF zeigt, so dass die Ergebnisse der Veränderungen der Knochendichte/Frakturen den Ergebnisse aus dieser SOC vorzuziehen sind.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Hinsichtlich **Erkrankungen des Nervensystems (SOC)** zeigt sich zu Woche 96 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von TAF (RR [95%-KI]: 1,36 [1,04; 1,78], p=0,0268).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Schwindelgefühl (PT)

Hinsichtlich **Schwindelgefühl (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,11 [0,48; 2,57], p=0,8065).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Kopfschmerz (PT)

Hinsichtlich **Kopfschmerz (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von TAF (POR [95%-KI]: 1,59 [1,06; 2,39], p=0,0252).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)

Hinsichtlich **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,36 [0,96; 1,92], p=0,0806).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Husten (PT)

Hinsichtlich **Husten (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,30 [0,79; 2,13], p=0,3095).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Schmerzen im Oropharynx (PT)

Hinsichtlich **Schmerzen im Oropharynx (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,28 [0,63; 2,59], p=0,5004).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)

Hinsichtlich **Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,46 [0,06; 3,74], p=0,4692).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Cholezystitis (PT)

Hinsichtlich **Cholezystitis (PT)** zeigt sich zu Woche 96 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,90], p=0,0421).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Hinsichtlich **Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)** zeigt sich zu Woche 96 statistisch signifikante und unerklärte Heterogenität in der Meta-Analyse.

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch HBeAg-Status zu Baseline (p=0,0149). In der Subgruppe der HBeAg-positiven Patienten beträgt das POR [95%-KI] 2,61 [0,60; 11,38] mit p=0,2016 (Heterogenität: p=0,8113; I^2=0%) und in der Gruppe der HBeAg-negativen Patienten beträgt es 0,23 [0,06; 0,83] mit p=0,0248 (Heterogenität: p=0,1186; I^2=59%). Bei HBeAg-negativen Patienten besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF.

Zellulitis (PT)

Hinsichtlich **Zellulitis (PT)** zeigt sich zu Woche 96 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,04 [0,00; 0,86], p=0,0396).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Pneumonie (PT)

Hinsichtlich **Pneumonie (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,98 [0,09; 10,91], p=0,9848).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Untersuchungen (SOC)

Hinsichtlich **Untersuchungen (SOC)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,19 [0,02; 2,23], p=0,1880).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Alaninaminotransferase erhöht (PT)

Hinsichtlich **Alaninaminotransferase erhöht (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,40 [0,02; 8,21], p=0,5538).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)

Hinsichtlich **Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,53 [0,18; 1,57], p=0,2510).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Hepatozelluläres Karzinom (PT)

Hinsichtlich **Hepatozelluläres Karzinom (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,26 [0,06; 1,14], p=0,0734).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Häufige unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Hinsichtlich **Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,64 [0,41; 6,62], p=0,4879).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Pneumonie (PT)

Hinsichtlich **Pneumonie (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,98 [0,09; 10,91], p=0,9848).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Untersuchungen (SOC)

Hinsichtlich **Untersuchungen (SOC)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,30 [0,09; 1,03], p=0,0554).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Alaninaminotransferase erhöht (PT)

Hinsichtlich **Alaninaminotransferase erhöht (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,21 [0,04; 1,15], p=0,0717).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Aspartataminotransferase erhöht (PT)

Hinsichtlich **Aspartataminotransferase erhöht (PT)** zeigt sich zu Woche 96 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,99], p=0,0495).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)

Hinsichtlich **Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,46 [0,11; 1,92], p=0,3097).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Hepatozelluläres Karzinom (PT)

Hinsichtlich **Hepatozelluläres Karzinom (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,15 [0,02; 1,21], p=0,0750).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Häufige Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)

Hinsichtlich **Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,39 [0,17; 11,47], p=0,7585).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Hepatozelluläres Karzinom (PT)

Hinsichtlich **Hepatozelluläres Karzinom (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,44 [0,02; 8,59], p=0,5881).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Nierenerkrankungen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Hinsichtlich **Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,87 [0,49; 1,54], p=0,6369).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)

Hinsichtlich **Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 3,10], p=0,1534).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Nierenfunktionsstörungen

Veränderung $eGFR_{CG}$

Hinsichtlich **Veränderung $eGFR_{CG}$** zeigt sich zu Woche 96 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 4,29 [2,58; 6,01], p<0,0001).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$

Hinsichtlich **Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$** zeigt sich zu Woche 96 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 1,63 [0,52; 2,74], p=0,0040).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Strukturelle Nierenschädigung

Veränderung UPCR

Hinsichtlich **Veränderung UPCR** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -4,06 [-19,67; 11,54], p=0,6100).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Veränderung UACR

Hinsichtlich **Veränderung UACR** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 3,82 [-2,81; 10,45], p=0,2590).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Veränderungen der Knochendichte/Frakturen

Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)

Hinsichtlich **Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,57 [0,16; 2,01], p=0,3795).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Osteoporose (PT)

Hinsichtlich **Osteoporose (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,72 [0,19; 2,71], p=0,6272).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Osteopenie (PT)

Hinsichtlich **Osteopenie (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,36 [0,10; 1,28], p=0,1145).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch HBeAg-Status zu Baseline (p=0,0250). In der Subgruppe der HBeAg-positiven Patienten beträgt das POR [95%-KI] 0,10 [0,02; 0,53] mit p=0,0074 (Heterogenität: p=0,2882; I^2=11%) und in der Gruppe der HBeAg-negativen

Patienten beträgt es 1,76 [0,27; 11,57] mit p=0,5550 (Heterogenität: p=0,6267; I^2=0%). Bei HBeAg-positiven Patienten besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF.

Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte

Hinsichtlich **Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte** zeigt sich zu Woche 96 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 2,18 [1,39; 2,96], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,73 [0,40; 1,06]).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule

Hinsichtlich **Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule** zeigt sich zu Woche 96 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 1,89 [1,34; 2,44], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,49 [0,35; 0,63]).

Es bestehen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Lebererkrankungen

Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT)

Hinsichtlich **Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,29 [0,08; 1,10], p=0,0685).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch HBeAg-Status zu Baseline (p=0,0080). In der Subgruppe der HBeAg-positiven Patienten beträgt das POR [95%-KI] 0,05 [0,01; 0,32] mit p=0,0016 (Heterogenität: p=0,8981; I^2=0%) und in der Gruppe der HBeAg-negativen Patienten beträgt es 1,79 [0,27; 11,81] mit p=0,5443 (Heterogenität: p=0,4451; I^2=0%). Bei HBeAg-positiven Patienten besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF.

4.3.1.3.3.2 Zusammenfassung der Ergebnisse für therapieerfahrene Patienten (Basierend auf einer Meta-Analyse der Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, Woche 96)

Wirksamkeit

Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ)

Hinsichtlich **Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ; M=F)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen

(RR [95%-KI]: 1,00 [0,93; 1,08], p=0,9681). Die Sensitivitätsanalyse unter Verwendung des M=E-Ansatzes zeigt konsistente Ergebnisse (RR [95%-KI]: 1,00 [0,95; 1,05], p=0,9695).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung)

Hinsichtlich **Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung; AASLD)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,11 [0,93; 1,34], p=0,2474). Bei der Auswertung durch das Zentrallabor zeigen sich konsistente Ergebnisse (RR [95%-KI]: 1,14 [0,98; 1,32], p=0,0874).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Serologisches Ansprechen (HBeAg-/HBsAg-Verlust und Serokonversion)

HBeAg-Verlust

Hinsichtlich **HBeAg-Verlust** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,23 [0,76; 1,98], p=0,4049).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Serokonversion (anti-HBe)

Hinsichtlich **Serokonversion (anti-HBe)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,34 [0,72; 2,50], p=0,3528).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

HBsAg-Verlust

Hinsichtlich **HBsAg-Verlust** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,33 [0,38; 4,68], p=0,6582).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Serokonversion (anti-HBs)

Hinsichtlich **Serokonversion (anti-HBs)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 4,34 [0,06; 291,19], 0,4940).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Unerwünschte Ereignisse

Mortalität

Es verstarb kein Patient.

Ergänzend dargestellt: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Hinsichtlich **Gesamtrate UE** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,99 [0,91; 1,08], p=0,8394).

Da dieser Endpunkt lediglich ergänzend dargestellt wurde und nicht für die Nutzenableitung herangezogen wird, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich **SUE** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,88 [0,43; 1,81], p=0,7341).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Hinsichtlich **UE Grad 3-4** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,77 [0,88; 3,56], p=0,1123).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Hinsichtlich **Therapieabbrüche aufgrund von UE** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 4,47 [0,80; 25,00], p=0,0878).

Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Häufige unerwünschte Ereignisse

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Hinsichtlich **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,94 [0,73; 1,20], p=0,6163.

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Bauch aufgetrieben (PT)

Hinsichtlich **Bauch aufgetrieben (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,60 [0,21; 1,73], p=0,3426).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Abdominalschmerz (PT)

Hinsichtlich **Abdominalschmerz (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,60 [0,50; 5,14], p=0,4332).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Schmerzen Oberbauch (PT)

Hinsichtlich **Schmerzen Oberbauch (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,10 [0,45; 2,70], p=0,8275).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Chronische Gastritis (PT)

Hinsichtlich **Chronische Gastritis (PT)** zeigt sich zu Woche 96 statistisch signifikante und unerklärte Heterogenität in der Meta-Analyse.

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Obstipation (PT)

Hinsichtlich **Obstipation (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,83 [0,62; 5,44], p=0,2776).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Diarrhoe (PT)

Hinsichtlich **Diarrhoe (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,70 [0,36; 1,34], p=0,2797).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Dyspepsie (PT)

Hinsichtlich **Dyspepsie (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,09 [0,39; 3,06], p=0,8746).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT)

Hinsichtlich **Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,86 [0,30; 2,43], p=0,7722).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Übelkeit (PT)

Hinsichtlich **Übelkeit (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,65 [0,30; 1,40], p=0,2659).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)

Hinsichtlich **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,86 [0,57; 1,30], p=0,4778).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Brustkorbbeschwerden (PT)

Hinsichtlich **Brustkorbbeschwerden (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,94 [0,17; 5,37], p=0,9490).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Ermüdung (PT)

Hinsichtlich **Ermüdung (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,14 [0,47; 2,77], p=0,7750).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Fieber (PT)

Hinsichtlich **Fieber (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,98 [0,41; 2,34], p=0,9599).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Hinsichtlich **Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,02 [0,82; 1,27], p=0,8629).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Grippe (PT)

Hinsichtlich **Grippe (PT)** zeigt sich zu Woche 96 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (RR [95%-KI]: 0,45 [0,21; 0,98], p=0,0433).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Peritonsillarabszess (PT)

Hinsichtlich **Peritonsillarabszess (PT)** zeigt sich zu Woche 96 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,89], p=0,0420).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Infektion der oberen Atemwege (PT)

Hinsichtlich **Infektion der oberen Atemwege (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,10 [0,68; 1,77], p=0,7072).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Harnwegsinfektion (PT)

Hinsichtlich **Harnwegsinfektion (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,32 [0,10; 1,00], p=0,0501).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Untersuchungen (SOC)

Hinsichtlich **Untersuchungen (SOC)** zeigt sich zu Woche 96 statistisch signifikante und unerklärte Heterogenität in der Meta-Analyse.

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Parathormon im Blut erhöht (PT)

Hinsichtlich **Parathormon im Blut erhöht (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,20 [0,04; 1,14], p=0,0706).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Thrombozytenzahl vermindert (PT)

Hinsichtlich **Thrombozytenzahl vermindert (PT)** zeigt sich zu Woche 96 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,04 [0,00; 0,50], p=0,0118).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Gewicht erniedrigt (PT)

Hinsichtlich **Gewicht erniedrigt (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,25 [0,06; 1,11], p=0,0682).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)

Hinsichtlich **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,05 [0,44; 1,49], p=0,9181).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Hyperurikämie (PT)

Hinsichtlich **Hyperurikämie (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,78 [0,17; 3,53], p=0,7504).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)

Hinsichtlich **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,89 [0,65; 1,21], p=0,4576).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Arthralgie (PT)

Hinsichtlich **Arthralgie (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,73 [0,39; 1,36], p=0,3203).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Rückenschmerzen (PT)

Hinsichtlich **Rückenschmerzen (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,88 [0,39; 1,97], p=0,7519).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch HBV-DNA zu Baseline (p=0,0182). In der Gruppe der Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $<10^7$ IU/mL beträgt das POR [95%-KI] 0,27 [0,07; 0,95] mit p=0,0421 (Heterogenität: p=0,3189; I^2=13%) und in der Gruppe der Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $\geq 10^7$ IU/mL beträgt es 1,95 [0,68; 5,58] mit p=0,2124 (Heterogenität: p=0,8529; I^2=0%). Bei Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $<10^7$ IU/mL besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF.

Muskelschwäche (PT)

Hinsichtlich **Muskelschwäche (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,33 [0,07; 1,64], p=0,1761).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Myalgie (PT)

Hinsichtlich **Myalgie (PT)** zeigt sich zu Woche 96 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von TAF (POR [95%-KI]: 2,77 [1,02; 7,53], p=0,0461).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Schmerzen in einer Extremität (PT)

Hinsichtlich **Schmerzen in einer Extremität (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,04 [0,39; 2,75], p=0,9449).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Hinsichtlich **Erkrankungen des Nervensystems (SOC)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,18 [0,51; 2,69], p=0,7017).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Schwindelgefühl (PT)

Hinsichtlich **Schwindelgefühl (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,67 [0,24; 1,87], p=0,4437).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Kopfschmerz (PT)

Hinsichtlich **Kopfschmerz (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,75 [0,22; 2,53], p=0,6489).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch HBeAg-Status zu Baseline (p=0,0170). In der Subgruppe der HBeAg-positiven Patienten beträgt das RR [95%-KI] 0,34 [0,15; 0,73] mit p=0,0059 (Heterogenität: p=0,7758; I^2=0%) und in der Gruppe der HBeAg-negativen Patienten beträgt es 2,01 [0,58; 6,98] mit p=0,2735 (Heterogenität: p=0,4549; I^2=0%). Bei HBeAg-positiven Patienten besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Die Ergebnisse hierzu werden im Rahmen der Analyse der Nierenerkrankungen betrachtet und sind weiter unten in diesem Abschnitt aufgeführt.

Proteinurie (PT)

Hinsichtlich **Proteinurie (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,31 [0,06; 1,55], p=0,1543).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)

Hinsichtlich **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,06 [0,67; 1,65], p=0,8148).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Husten (PT)

Hinsichtlich **Husten (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,85 [0,46; 1,57], p=0,6018).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Schmerzen im Oropharynx (PT)

Hinsichtlich **Schmerzen im Oropharynx (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,91 [0,66; 5,51], p=0,2304).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)

Hinsichtlich **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,03 [0,51; 2,11], p=0,9264).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Ausschlag (PT)

Hinsichtlich **Ausschlag (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,88 [0,28; 2,71], p=0,8179).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Gefäßerkrankungen (SOC)

Hinsichtlich **Gefäßerkrankungen (SOC)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,62 [0,08; 4,91], p=0,6485).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch HBeAg-Status zu Baseline (p=0,0253). In der Subgruppe der HBeAg-positiven Patienten beträgt das RR [95%-KI] 1,76 [0,37; 8,44] mit p=0,4795 (Heterogenität: p=0,5086; I^2=0%) und in der Gruppe der HBeAg-negativen Patienten beträgt es 0,09 [0,01; 0,72] mit p=0,0234 (Heterogenität: nicht anwendbar). Bei HBeAg-negativen Patienten besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF.

Hypertonie (PT)

Hinsichtlich **Hypertonie (PT)** zeigt sich zu Woche 96 statistisch signifikante und unerklärte Heterogenität in der Meta-Analyse.

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch HBeAg-Status zu Baseline (p=0,0468). In der Subgruppe der HBeAg-positiven Patienten beträgt das RR [95%-KI] 1,39 [0,28; 6,86] mit p=0,6867 (Heterogenität: p=0,6912; I^2=0%) und in der Gruppe der HBeAg-negativen Patienten beträgt es 0,05 [0,00; 0,88] mit p=0,0403 (Heterogenität: nicht anwendbar). Bei HBeAg-negativen Patienten besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF.

Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Hinsichtlich **Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,54 [0,08; 3,69], p=0,5293).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Harnstein (PT)

Hinsichtlich **Harnstein (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,06 [0,00; 1,04], p=0,0531).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Häufige unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Untersuchungen (SOC)

Hinsichtlich **Untersuchungen (SOC)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 2,38 [0,49; 11,58], p=0,2812).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Alaninaminotransferase erhöht (PT)

Hinsichtlich **Alaninaminotransferase erhöht (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 4,60 [0,42; 50,52], p=0,2123).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Häufige Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Hinsichtlich **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 4,36 [0,22; 85,86], p=0,3324).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Übelkeit (PT)

Hinsichtlich **Übelkeit (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 4,36 [0,22; 85,86], p=0,3324).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Nierenerkrankungen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Hinsichtlich **Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,96 [0,51; 1,78], p=0,8864).

Es besteht jedoch eine Effektmodifikation durch Alter (p=0,0065). In der Subgruppe der Patienten <50 Jahre beträgt das RR [95%-KI] 2,44 [0,85; 6,98] mit p=0,0963 (Heterogenität: p=0,8740; I^2=0%) und in der Gruppe der Patienten ≥50 Jahre beträgt es 0,36 [0,14; 0,88] mit p=0,0254 (Heterogenität: p=0,9970; I^2=0%). Bei Patienten ≥50 Jahre besteht demnach ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF.

Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)

Hinsichtlich **Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,54 [0,03; 8,40], p=0,6595).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Nierenfunktionsstörungen

Veränderung $eGFR_{CG}$

Hinsichtlich **Veränderung $eGFR_{CG}$** zeigt sich zu Woche 96 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 4,82 [2,41; 7,23], p<0,0001).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$

Hinsichtlich **Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 1,44 [-0,07; 2,95], p=0,0615).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Strukturelle Nierenschädigung

Veränderung UPCR

Hinsichtlich **Veränderung UPCR** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -0,78 [-17,42; 15,85], p=0,9264).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Veränderung UACR

Hinsichtlich **Veränderung UACR** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 0,39 [-6,30; 7,08], p=0,9088).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Veränderungen der Knochendichte/Frakturen

Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)

Hinsichtlich **Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,82 [0,19; 3,61], p=0,7962).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Osteoporose (PT)

Hinsichtlich **Osteoporose (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,73 [0,11; 4,75], p=0,7437).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Osteopenie (PT)

Hinsichtlich **Osteopenie (PT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,36 [0,09; 1,47], p=0,1551).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte

Hinsichtlich **Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte** zeigt sich zu Woche 96 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 1,58 [0,77; 2,39], p=0,0001; SMD [95%-KI]: 0,67 [0,42; 0,92]).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule

Hinsichtlich **Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule** zeigt sich zu Woche 96 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 1,58 [0,81; 2,36], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,51 [0,30; 0,72]).

Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen zu Woche 96.

Lebererkrankungen

Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT)

Hinsichtlich **Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,49 [0,03; 9,13], p=0,6321).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

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 4-136: 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 4-137: 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 4-138: 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 4-139: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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 4-140: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> 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 4-141: 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 4-142: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

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 4-143: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunktherheber	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.

4.3.2.2.3.2 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 4-144: 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.

4.3.2.3.3.2 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 bibliografische Literaturrecherche und eine systematische Studienregistersuche bestätigt (siehe Abschnitt 4.2.3.2, 4.2.3.3, Anhang 4-A 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 [3, 10, 11, 13, 14, 18]. Die Verwendung von Surrogatendpunkten wird in Abschnitt 4.5.4 begründet.

Die Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C, die für direkte Vergleiche mit der zVT bei therapienaiven und therapieerfahrenen erwachsenen Patienten herangezogen wurden, sind RCT und entsprechen demnach der Evidenzstufe Ib. Die Studien wurden in einem doppelblinden Design durchgeführt und weisen jeweils eine hohe Ergebnissicherheit auf. Das Verzerrungspotenzial wurde auf Endpunktebene jeweils als niedrig eingestuft. Bei Vorliegen von Studien dieser Evidenzstufe, die auf Studienebene und Endpunktebene ein niedriges

Verzerrungspotenzial aufweisen, sind auf Basis der Einzelstudien grundsätzlich Hinweise auf einen Zusatznutzen ableitbar.

Die Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C wurden meta-analytisch zusammengefasst, sodass im Falle eines signifikanten Unterschieds ein Beleg für einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann, da jeweils Evidenz aus mindestens zwei hochwertigen RCT vorliegt. Liegen zu einzelnen Endpunkten ausschließlich Ergebnisse aus einer Studie vor, wird weiterhin ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet. Für die zusammengefassten Endpunkte Nierenerkrankungen und Veränderungen der Knochendichte/Frakturen wird nur dann ein Beleg für einen Zusatznutzen abgeleitet, wenn sich signifikante Unterschiede in mindestens zwei der gleichwertigen Unterendpunkte zeigen.

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 zbAM TAF im Vergleich zur zVT; die Fragestellung wurde für die folgenden Teilpopulationen getrennt formuliert:

1.) Therapienaive erwachsene Patienten
2.) Therapieerfahrene erwachsene Patienten
3.) Therapienaive jugendliche Patienten (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)
4.) Therapieerfahrene jugendliche Patienten (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)

In der Zusammenschau können die in diesem Dossier dargestellten Studienpopulationen der therapienaiven erwachsenen Patienten hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für diese Patientenpopulationen daher gegeben.

Da die zVT für therapieerfahrene erwachsene Patienten in den dargestellten Studien als nicht umgesetzt anzusehen ist, wurden die Studien zur Bewertung des Zusatznutzens für therapieerfahrene erwachsene Patienten als nicht relevant eingestuft (Details hierzu siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Für die Teilpopulationen der therapienaiven und therapieerfahrenen jugendlichen Patienten (ab 12 Jahren und 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 <LLOQ, M=F)
  - Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD)
  - Serologisches Ansprechen
    - HBeAg-Verlust
    - Serokonversion (anti-HBe)
    - HBsAg-Verlust
    - Serokonversion (anti-HBs)
- UE:
  - Mortalität
  - Ergänzend: Gesamtrate UE

- SUE
- UE Grad 3-4
- Therapieabbrüche aufgrund von UE
- UE von Interesse:

  Spezifische UE für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit wie folgt ausgewählt:

  - UE bei ≥5% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten
  - SUE bei ≥1% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten
  - UE Grad 3-4 bei ≥1% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten
  - Therapieabbrüche aufgrund von UE bei ≥1% der Patienten (anhand PT) in mindestens einem Behandlungsarm (und zugehörige SOC) und über beide Behandlungsarme hinweg bei mindestens zwei Patienten

  Zum anderen werden spezifische UE ausgewählt, die für das Krankheitsbild oder die in den Studien eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind:

  - Nierenerkrankungen
    - Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)
    - Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT)
    - Nierenfunktionsstörungen anhand der mittleren Veränderung ab Baseline der
      - $eGFR_{CG}$ (mL/min)
      - $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ (mL/min/1,73m2)
    - Strukturelle Nierenschädigung anhand der mittleren Veränderung ab Baseline der
      - UPCR (mg/g)
      - UACR (mg/g)
  - Veränderungen der Knochendichte/Frakturen
    - Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)
    - Osteoporose (PT)

- Osteopenie (PT)
- Prozentuale Veränderung der Knochendichte
  - in der Hüfte
  - in der Wirbelsäule

▪ Lebererkrankungen
- Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT)

Therapienaive Patienten

Grundsätzlich kommt der Langzeit-Wirksamkeit und -Verträglichkeit bei der lebenslangen Therapie einer chronischen Erkrankung wie der CHB eine besondere Bedeutung zu; allerdings sind auch die frühen Vorteile einer Therapie hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit patientenrelevant. Hierbei ist primär Virologisches Ansprechen zu nennen, sowie Biochemisches und Serologisches Ansprechen. Der HBV-DNA-Spiegel und die ALT-Werte sind neben der Einteilung in die chronischen Phasen der Erkrankung von besonderer Bedeutung für die Therapieüberwachung. Die dauerhafte Suppression der HBV-DNA sowie die meist damit einhergehende ALT-Normalisierung stellen ein wichtiges Therapieziel dar. So sind ein dauerhaft erhöhter HBV-DNA-Spiegel und veränderte ALT-Werte u. a. ein Prädiktor für die Entwicklung eines HCC und gelten als Risikofaktor für das Fortschreiten der Erkrankung. Die Erhebung der HBV-DNA und der ALT-Werte wird von den nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen [9-14, 18]. Serologisches Ansprechen zeigt einerseits Ergebnisse zu HBeAg-Verlust und Serokonversion zu anti-HBe bei Patienten mit HBeAg-positiver CHB, andererseits Ergebnisse zu HBsAg-Verlust und Serokonversion zu anti-HBs (unabhängig vom HBeAg-Status). HBeAg-Verlust und Serokonversion wird als partielle Immunkontrolle der HBV-Infektion bewertet und deshalb als ein wertvoller Endpunkt angesehen. HBsAg-Verlust (mit und ohne Serokonversion) zählt als der optimale Endpunkt und kommt einer Heilung gleich [10, 11]. Serologisches Ansprechen ist demnach ein wichtiger Wirksamkeitsendpunkt.

Die Nebenwirkungen einer Therapie sind nicht nur direkt patientenrelevant sondern können auch eine Umstellungsindikation darstellen. Die Vermeidung einer Umstellungsindikation ist bei chronischen Erkrankungen wie der CHB entscheidend, da nur eine begrenzte Anzahl an Therapieoptionen zur Verfügung steht – insbesondere Therapieoptionen mit einer hohen Resistenzbarriere. Denn auch die Entwicklung von Resistenzen kann in Zusammenhang mit virologischem Versagen wiederum zu einer Umstellungsindikation führen und schränkt die Auswahl vorhandener Therapieoptionen weiter ein.

Ableitung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Bei therapienaiven erwachsenen Patienten wird der Nutzen bzw. Zusatznutzen des zbAM TAF im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT TDF bewertet. Der Festlegung des G-BA wird dabei gefolgt. Im Folgenden werden die Ergebnisse auf Endpunktebene und die als fazitrelevant eingestuften Effektmodifikationen zunächst dargestellt (siehe Tabelle 4-147) und dann beschrieben. Aus allen vier direkt vergleichenden Studien liegen Ergebnisse zu

Woche 96 vor. Als Gesamtpopulation wird, wenn nicht anders angemerkt, die Meta-Analyse der Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C bezeichnet.

Tabelle 4-145: Ausmaß des Zusatznutzen von TAF gegenüber TDF auf Endpunktebene für **therapienaive** Patienten

Endpunkt	**RR [95%-KI], p-Wert (bzw. POR)** **oder** **MD [95%-KI], p-Wert (bzw. SMD)**	**Population/** **Ausmaß des Zusatznutzens /** **Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Mortalität		
Mortalität	Es verstarb kein Patient	Kein Zusatznutzen/geringerer Nutzen ableitbar
Morbidität		
Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F)	Gesamtpopulation: RR: 0,98 [0,93; 1,03], p=0,4590	Kein Zusatznutzen/geringerer Nutzen ableitbar
Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD)	Gesamtpopulation RR: 1,35 [1,18; 1,55], p<0,0001	Gesamtpopulation: Ausmaß: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
Serologisches Ansprechen (HBeAg-/HBsAg-Verlust und Serokonversion)	***HBeAg-Verlust*** Gesamtpopulation RR: 1,19 [0,45; 1,64], p=0,3038 ***Serokonversion (anti-HBe)*** Gesamtpopulation RR: 1,39 [0,94; 2,05], p=0,0963 ***HBsAg-Verlust*** Gesamtpopulation POR: 1,33 [0,38; 4,68], p=0,6582 ***Serokonversion (anti-HBs)*** Gesamtpopulation POR: 4,51 [0,93; 21,83], p=0,0611	Kein Zusatznutzen/geringerer Nutzen ableitbar
Unerwünschte Ereignisse		
SUE	Gesamtpopulation RR: 0,81 [0,34; 1,95], p=0,6415	Kein Zusatznutzen/geringerer Nutzen ableitbar
UE Grad 3-4	Gesamtpopulation RR: 1,10 [0,64; 1,89], p=0,7277	Kein Zusatznutzen/geringerer Nutzen ableitbar
Therapieabbrüche aufgrund von UE	Gesamtpopulation RR: 0,68 [0,20; 2,28], p=0,5324	Kein Zusatznutzen/geringerer Nutzen ableitbar

Endpunkt	**RR [95%-KI], p-Wert (bzw. POR)** **oder** **MD [95%-KI], p-Wert (bzw. SMD)**	**Population/** **Ausmaß des Zusatznutzens /** **Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Häufige unerwünschte Ereignisse		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	Gesamtpopulation RR: 1,01 [0,70; 1,45], p=0,9787	*Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT):* HBV-DNA zu Baseline $\geq 10^7$ IU/mL: Ausmaß: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg[a]
Bauch aufgetrieben (PT)	Gesamtpopulation POR: 1,77 [0,75; 4,18], p=0,1934	
Schmerzen Oberbauch (PT)	Gesamtpopulation RR: 1,05 [0,59; 1,88], p=0,8688	
Obstipation (PT)	Gesamtpopulation RR: 0,56 [0,19; 1,62], p=0,2824	
Diarrhoe (PT)	Gesamtpopulation RR: 1,20 [0,66; 2,19], p=0,5455	
Dyspepsie (PT)	Gesamtpopulation RR: 0,95 [0,54; 1,69], p=0,8666	
Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT)	Gesamtpopulation POR: 0,84 [0,30; 2,38], p=0,7415 *Interaktionstest*: p=0,0006 HBV-DNA zu Baseline $<10^7$ IU/mL POR: 4,68 [1,06; 20,71], p=0,0420 HBV-DNA zu Baseline $\geq 10^7$ IU/mL POR: 0,11 [0,02; 0,52], p=0,0053	
Übelkeit (PT)	Gesamtpopulation RR: 1,02 [0,59; 1,78], p=0,9345	
Zahnschmerzen (PT)	Gesamtpopulation Aufgrund von signifikanter und unerklärter Heterogenität in der Meta-Analyse kann der Gesamtschätzer nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden.	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	Gesamtpopulation RR: 1,06 [0,77; 1,45], p=0,7187	Kein Zusatznutzen/geringerer Nutzen ableitbar
Brustkorbbeschwerden (PT)	Gesamtpopulation POR: 1,46 [0,18; 11,93], p=0,7243	
Ermüdung (PT)	Gesamtpopulation RR: 1,05 [0,61; 1,79], p=0,8660	
Fieber (PT)	Gesamtpopulation POR: 1,58 [0,80; 3,13], p=0,1918	

Endpunkt	**RR [95%-KI], p-Wert (bzw. POR)** **oder** **MD [95%-KI], p-Wert (bzw. SMD)**	**Population/** **Ausmaß des Zusatznutzens /** **Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	Gesamtpopulation RR: 1,05 [0,63; 1,76], p=0,8567	*Cholezystitis (PT):* Gesamtpopulation: Ausmaß: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
Cholezystitis (PT)	Gesamtpopulation POR: 0,12 [0,02; 0,78], p=0,0260	
Steatosis hepatis (PT)	Gesamtpopulation POR: 2,57 [0,90; 7,35], p=0,0793	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	Gesamtpopulation RR: 1,01 [0,87; 1,18], p=0,8853	Kein Zusatznutzen/geringerer Nutzen ableitbar
Grippe (PT)	Gesamtpopulation POR: 1,50 [0,72; 3,14], p=0,2833	
Infektion der oberen Atemwege (PT)	Gesamtpopulation RR: 0,88 [0,64; 1,22], p=0,4414	
Harnwegsinfektion (PT)	Gesamtpopulation POR: 0,84 [0,43; 1,63], p=0,6037	
Untersuchungen (SOC)	Gesamtpopulation RR: 0,79 [0,53; 1,19], p=0,2614	Kein Zusatznutzen/geringerer Nutzen ableitbar[b]
Amylase erhöht (PT)	Gesamtpopulation POR: 0,11 [0,02; 0,71], p=0,0204	
Cholesterin im Blut erniedrigt (PT)	Gesamtpopulation POR: 0,41 [0,05; 3,48], p=0,4166	
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT)	Gesamtpopulation POR: 0,45 [0,08; 2,50], p=0,3616	
Parathormon im Blut erhöht (PT)	Gesamtpopulation POR: 0,63 [0,18; 2,16], p=0,4584	
Renale Kreatininclearance vermindert (PT)	Gesamtpopulation POR: 0,92 [0,16; 5,24], p=0,9213	
Gewicht erniedrigt (PT)	Gesamtpopulation POR: 0,59 [0,14; 2,39], p=0,4580	

Endpunkt	**RR [95%-KI], p-Wert (bzw. POR)** **oder** **MD [95%-KI], p-Wert (bzw. SMD)**	**Population/** **Ausmaß des Zusatznutzens /** **Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	Gesamtpopulation RR: 1,16 [0,70; 1,91], p=0,5634	*Appetit vermindert (PT):* HBeAg-Status zu Baseline: negativ Ausmaß: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
Appetit vermindert (PT)	Gesamtpopulation Aufgrund von signifikanter und unerklärter Heterogenität in der Meta-Analyse kann der Gesamtschätzer nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden. *Interaktionstest*: p=0,0040 HBeAg-Status zu Baseline: positiv POR: 1,12 [0,39; 3,19], p=0,8310 HBeAg-Status zu Baseline: negativ POR: 0,08 [0,02; 0,34], p=0,0008	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	Gesamtpopulation RR: 0,87 [0,61; 1,24], p=0,4433	Kein Zusatznutzen/geringerer Nutzen ableitbar[c]
Arthralgie (PT)	Gesamtpopulation POR: 1,02 [0,54; 1,91], p=0,9489	
Rückenschmerzen (PT)	Gesamtpopulation POR: 1,12 [0,65; 1,94], p=0,6855 *Interaktionstest*: p=0,0013 HBV-DNA zu Baseline $<10^7$ IU/mL POR: 2,71 [1,25; 5,89], p=0,0117 HBV-DNA zu Baseline $\geq 10^7$ IU/mL POR: 0,45 [0,20; 0,97], p=0,0427	
Bandscheibenprotrusion (PT)	Gesamtpopulation POR: 0,18 [0,05; 0,69], p=0,0124	
Osteoarthritis der Wirbelsäule (PT)	Gesamtpopulation POR: 0,47 [0,11; 2,06], p=0,3180	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	Gesamtpopulation RR: 1,36 [1,04; 1,78], p=0,0268	Kein Zusatznutzen/geringerer Nutzen ableitbar[d]
Schwindelgefühl (PT)	Gesamtpopulation RR: 1,11 [0,48; 2,57], p=0,8065	
Kopfschmerz (PT)	Gesamtpopulation POR: 1,59 [1,06; 2,39], p=0,0252	

Endpunkt	**RR [95%-KI], p-Wert (bzw. POR)** **oder** **MD [95%-KI], p-Wert (bzw. SMD)**	**Population/** **Ausmaß des Zusatznutzens /** **Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	Gesamtpopulation RR: 1,36 [0,96; 1,92], p=0,0806	Kein Zusatznutzen/geringerer Nutzen ableitbar
Husten (PT)	Gesamtpopulation POR: 1,30 [0,79; 2,13], p=0,3095	
Schmerzen im Oropharynx (PT)	Gesamtpopulation POR: 1,28 [0,63; 2,59], p=0,5004	
Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	Gesamtpopulation POR: 0,46 [0,06; 3,74], p=0,4692	*Cholezystitis (PT):* Gesamtpopulation: Ausmaß: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Cholezystitis (PT)[e]	Gesamtpopulation POR: 0,05 [0,00; 0,90], p=0,0421	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	Gesamtpopulation Aufgrund von signifikanter und unerklärter Heterogenität in der Meta-Analyse kann der Gesamtschätzer nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden. *Interaktionstest*: p=0,0149 HBeAg-Status zu Baseline: positiv POR: 2,61 [0,60; 11,38], p=0,2016 HBeAg-Status zu Baseline: negativ POR: 0,23 [0,06; 0,83], p=0,0248	*Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):* HBeAg-Status zu Baseline: negativ: Ausmaß: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
Zellulitis (PT)[f]	Gesamtpopulation POR: 0,04 [0,00; 0,86], p=0,0396	
Pneumonie (PT)	Gesamtpopulation POR: 0,98 [0,09; 10,91], p=0,9848	
Untersuchungen (SOC)	Gesamtpopulation POR: 0,19 [0,02; 2,23], p=0,1880	Kein Zusatznutzen/geringerer Nutzen ableitbar
Alaninaminotransferase erhöht (PT)[g]	Gesamtpopulation POR: 0,40 [0,02; 8,21], p=0,5538	
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	Gesamtpopulation POR: 0,53 [0,18; 1,57], p=0,2510	Kein Zusatznutzen/geringerer Nutzen ableitbar
Hepatozelluläres Karzinom (PT)	Gesamtpopulation POR: 0,26 [0,06; 1,14], p=0,0734	

Endpunkt	**RR [95%-KI], p-Wert (bzw. POR) oder MD [95%-KI], p-Wert (bzw. SMD)**	**Population/ Ausmaß des Zusatznutzens / Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Häufige unerwünschte Ereignisse Grad 3-4		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	Gesamtpopulation POR: 1,64 [0,41; 6,62], p=0,4879	Kein Zusatznutzen/geringerer Nutzen ableitbar
Pneumonie (PT)	Gesamtpopulation POR: 0,98 [0,09; 10,91], p=0,9848	
Untersuchungen (SOC)	Gesamtpopulation POR: 0,30 [0,09; 1,03], p=0,0554	Kein Zusatznutzen/geringerer Nutzen ableitbar
Alaninaminotransferase erhöht (PT)	Gesamtpopulation POR: 0,21 [0,04; 1,15], p=0,0717	
Aspartataminotransferase erhöht (PT)[h]	Gesamtpopulation POR: 0,05 [0,00; 0,99], p=0,0495	
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	Gesamtpopulation POR: 1,39 [0,17; 11,47], p=0,7585	Kein Zusatznutzen/geringerer Nutzen ableitbar
Hepatozelluläres Karzinom (PT)	Gesamtpopulation POR: 0,44 [0,02; 8,59], p=0,5881	
Häufige Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen[i]		
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	Gesamtpopulation POR: 0,46 [0,11; 1,92], p=0,3097	Kein Zusatznutzen/geringerer Nutzen ableitbar
Hepatozelluläres Karzinom (PT)	Gesamtpopulation POR: 0,15 [0,02; 1,21], p=0,0750	
Nierenerkrankungen		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	Gesamtpopulation RR: 0,87 [0,49; 1,45], p=0,6369	Gesamtpopulation Ausmaß: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT)	Gesamtpopulation POR: 0,05 [0,00; 3,10], p=0,1534	

Endpunkt	**RR [95%-KI], p-Wert (bzw. POR)** **oder** **MD [95%-KI], p-Wert (bzw. SMD)**	**Population/** **Ausmaß des Zusatznutzens /** **Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Nierenfunktions-störungen	***Veränderung eGFR$_{CG}$*** Gesamtpopulation MD: 4,29 [2,58; 6,01], p<0,0001 ***Veränderung eGFR$_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$*** Gesamtpopulation MD: 1,63 [0,52; 2,74], p<0,0001	
Strukturelle Nierenschädigung	***Veränderung UPCR*** Gesamtpopulation MD: -4,06 [-19,67; 11,54], p=0,6100 ***Veränderung UACR*** Gesamtpopulation MD: 3,82 [-2,81; 10,45], p=0,2590	
Veränderungen der Knochendichte/Frakturen		
Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)	Gesamtpopulation POR: 0,57 [0,16; 2,01], p=0,3795	HBeAg-Status zu Baseline: negativ Ausmaß: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis HBeAg-Status zu Baseline: positiv Ausmaß: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
Osteoporose (PT)	Gesamtpopulation POR: 0,72 [0,19; 2,71], p=0,6272	
Osteopenie (PT)	Gesamtpopulation POR: 0,36 [0,10; 1,28], p=0,1145 *Interaktionstest*: p=0,0250 HBeAg-Status zu Baseline: positiv POR: 0,10 [0,02; 0,53], p=0,0074 HBeAg-Status zu Baseline: negativ POR: 1,76 [0,27; 11,57], p=0,5550	

Endpunkt	**RR [95%-KI], p-Wert (bzw. POR)** **oder** **MD [95%-KI], p-Wert (bzw. SMD)**	**Population/** **Ausmaß des Zusatznutzens /** **Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Prozentuale Veränderung der Knochendichte	***Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte*** Gesamtpopulation MD: 2,18 [1,39; 2,96], p<0,0001 SMD: 0,73 [0,40; 1,06] ***Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule*** Gesamtpopulation MD: 1,89 [1,34; 2,44], p<0,0001 SMD: 0,49 [0,35; 0,63]	
Lebererkrankungen		
Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT)	Gesamtpopulation POR: 0,29 [0,08; 1,10], p=0,0685 *Interaktionstest*: p=0,0080 HBeAg-Status zu Baseline: positiv POR: 0,05 [0,01; 0,32], p=0,0016 HBeAg-Status zu Baseline: negativ POR: 1,79 [0,27; 11,81], p=0,5443	HBeAg-Status zu Baseline: positiv Ausmaß: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg

Endpunkt	RR [95%-KI], p-Wert (bzw. POR) oder MD [95%-KI], p-Wert (bzw. SMD)	Population/ Ausmaß des Zusatznutzens / Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
a: Der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von TAF hinsichtlich Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT) bei Patienten mit HBV-DNA zu Baseline ≤ 107 IU/mL ist nur geringfügig, weshalb kein geringerer Nutzen von TAF gegenüber TDF abgeleitet wird. b: Zwar zeigt sich hinsichtlich Amylase erhöht (PT) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TAF, da dieser jedoch nicht durch die Analysen basierend auf RR (RR [95%-KI]: 0,20 [0,04; 1,13], p=0,0683) und OR (OR [95%-KI]: 0,20 [0,03; 1,12], p=0,0663) bestätigt wird, kann hier kein Zusatznuten abgeleitet werden. c: Hinsichtlich Rückenschmerzen (PT) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von TAF in der Subgruppe der Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $<10^7$ IU/mL sowie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TAF in der Subgruppe der Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $\geq 10^7$ IU/mL, der jedoch nur geringfügig ist. Ebenso zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von TAF hinsichtlich Bandscheibenprotrusion (PT), welcher in der Gesamtpopulation besteht. Insgesamt zeigen sich somit in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen widersprüchliche Ergebnisse, weshalb hier kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen abgeleitet wird. d: Die unter dem PT Kopfschmerz zusammengefassten Ereignisse sind in den meisten Fällen nur transient, insgesamt mild und damit tolerabel. Außerdem ist der Unterschied nur geringfügig. Daher wird hier kein geringerer Nutzen abgeleitet. e: Cholezystitis (PT) trat lediglich in Studie GS108-C auf, weswegen die Ergebnissicherheit auf einen Hinweis heruntergestuft wird. f: Zellulitis (PT) trat lediglich in Studie GS108 bei 2 TDF-Patienten auf. Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen wird der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von TAF als nicht aussagekräftig bewertet und entsprechend kein Zusatznutzen abgeleitet. g: Alaninaminotransferase erhöht (PT) trat lediglich in Studie GS110-C auf. h: Aspartataminotransferase erhöht (PT) trat lediglich in Studie GS110 bei 2 TDF-Patienten auf. Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen wird der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von TAF als nicht aussagekräftig bewertet und entsprechend kein Zusatznutzen abgeleitet. i: Die aufgeführten UE, die zum Therapieabbruch führten, traten lediglich in Studie GS108 auf. AASLD=American Association for the Study of Liver Disease, ALT=Alaninaminotransferase, anti-HBe=Antikörper gegen HBeAg, anit-HBs=Antikörper gegen HBsAg, DNA=Desoxyribonukleinsäure, $eGFR_{CG}$=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault, $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI; F=Failure, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBsAg=Hepatitis-B-s-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, HLGT=High Level Group Term, HLT=High Level Term, IU=Internationale Einheit, KI=Konfidenzintervall, LLOQ=Untere Quantifizierungsgrenze, M=Missing, MD=Mittelwertdifferenz, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RR=Relatives Risiko, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, SMQ=Standardisierte MedDRA Queries, SOC=Systemorganklasse, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UACR=Albumin/Kreatinin-Ratio im Urin, UE=Unerwünschtes Ereignis, UPCR=Protein/Kreatinin-Ratio im Urin		

Mortalität

Mortalität

In keiner der Studien verstarb ein Patient.

Es wird **kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen** abgeleitet.

Morbidität

Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ, M=F)

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es wird **kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen** abgeleitet.

Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD)

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (RR [95%-KI]: 1,35 [1,18; 1,55], p<0,0001).

Es wird hier ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für TAF für die Gesamtpopulation abgeleitet.

Serologisches Ansprechen (HBeAg-/HBsAg-Verlust und Serokonversion)

Es zeigte sich für keine der Operationalisierungen des serologischen Ansprechens ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es wird **kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen** abgeleitet.

Unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es wird **kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen** abgeleitet.

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es wird **kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen** abgeleitet.

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es wird **kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen** abgeleitet.

Häufige unerwünschte Ereignisse

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Bauch aufgetrieben (PT)

  Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.
- Schmerzen Oberbauch (PT)

  Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.
- Obstipation (PT)

  Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.
- Diarrhoe (PT)

  Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Dyspepsie (PT)

  Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT)

  Es zeigte sich für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Es lag jedoch eine Effektmodifikation durch HBV-DNA zu Baseline (p=0,0006) vor. Dabei zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $<10^7$ IU/mL ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von TAF (POR [95%-KI]: 4,68 [1,06; 20,71], p=0,0420) und in der Gruppe der Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $\geq 10^7$ IU/mL ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,11 [0,02; 0,52], p=0,0053).

- Übelkeit (PT)

  Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Zahnschmerzen (PT)

  Aufgrund von signifikanter und unerklärter Heterogenität in der Meta-Analyse kann der Gesamtschätzer nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden. Effektmodifikationen zeigten sich nicht.

Der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von TAF hinsichtlich Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT) für Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $<10^7$ IU/mL ist lediglich gering und somit nicht fazitrelevant. Der statistisch signifikante Unterschied für diesen PT zugunsten von TAF für Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $\geq 10^7$ IU/mL ist fazitrelevant, sodass hier insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für TAF hinsichtlich Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT) für Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $\geq 10^7$ IU/mL abgeleitet wird.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Brustkorbbeschwerden (PT)

  Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Ermüdung (PT)

  Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Fieber (PT)

  Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Insgesamt wird **kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen** abgeleitet.

Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Cholezystitis (PT)

  Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,12 [0,02; 0,78], p=0,0260).

- Steatosis hepatis (PT)

  Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Insgesamt wird hier ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für TAF hinsichtlich Cholezystitis (PT) für die Gesamtpopulation abgeleitet

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Grippe (PT)

  Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Infektion der oberen Atemwege (PT)

  Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Harnwegsinfektion (PT)

  Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Insgesamt wird **kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen** abgeleitet.

Untersuchungen (SOC)

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Amylase erhöht (PT)

  Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,11 [0,02; 0,71], p=0,0204).

- Cholesterin im Blut erniedrigt (PT)

  Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT)

  Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Parathormon im Blut erhöht (PT)

  Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Renale Kreatininclearance vermindert (PT)

  Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Gewicht erniedrigt (PT)

  Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von TAF hinsichtlich Amylase erhöht (PT) zeigt sich weder in der Analyse basierend auf dem RR noch in der Analyse basierend auf dem OR, weshalb hier insgesamt **kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen** abgeleitet wird.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Appetit vermindert (PT)

  Aufgrund von signifikanter und unerklärter Heterogenität in der Meta-Analyse kann der Gesamtschätzer nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden. Es lag jedoch eine Effektmodifikation durch HBeAg-Status zu Baseline (p=0,0040) vor. Dabei zeigte sich in der Gruppe der HBeAg-negativen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,08 [0,02; 0,34], p=0,0008).

Insgesamt wird hier ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für TAF hinsichtlich Appetit vermindert (PT) für HBeAg-negative Patienten abgeleitet.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Arthralgie (PT)

  Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Rückenschmerzen (PT)

  Es zeigte sich für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Es lag jedoch eine Effektmodifikation durch HBV-DNA zu Baseline (p=0,0013) vor. Dabei zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $<10^7$ IU/mL ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von TAF (POR [95%-KI]: 2,71 [1,25; 5,89], p=0,0117) und in der Gruppe der Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $\geq 10^7$ IU/mL ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,45 [0,20; 0,97], p=0,0427).

- Bandscheibenprotrusion (PT)

  Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,18 [0,05; 0,69], p=0,0124).

- Osteoarthritis der Wirbelsäule (PT)

  Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF hinsichtlich Rückenschmerzen (PT) für Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $\geq 10^7$ IU/mL ist nur geringfügig und daher nicht fazitrelevant. Dem statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von TAF hinsichtlich Rückenschmerzen (PT) für Patienten mit HBV-DNA zu

Baseline $\geq 10^7$ IU/mL steht ein signifikanter Unterschied zugunsten von TAF hinsichtlich Bandscheibenprotrusion (PT) für die Gesamtpopulation gegenüber. Zusätzlich zu diesen widersprüchlichen Ergebnissen innerhalb der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ist zu berücksichtigen, dass die SOC aus einer Kumulation diverser teils klinisch heterogener Einzeldiagnosen besteht, wohingegen der Endpunkt Veränderungen der Knochendichte/Frakturen, welcher auch die Key-Sicherheitsendpunkte der Veränderung der Knochendichte in der Hüfte und in der Wirbelsäule umfasst, ein deutlich homogeneres Bild des ossären Sicherheitsprofils von TAF zeigt und zur Bewertung des ossären Sicherheitsprofil von TAF vorzuziehen ist. Aus diesen Gründen wird hier insgesamt **kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen** abgeleitet.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von TAF (RR [95%-KI]: 1,36 [1,04; 1,78], p=0,0268).

- Schwindelgefühl (PT)

  Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Kopfschmerz (PT)

  Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von TAF (POR [95%-KI]: 1,59 [1,06; 2,39], p=0,0252).

Zwar zeigte sich hinsichtlich Erkrankungen des Nervensystems (SOC) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von TAF, da sich aber auch hinsichtlich Kopfschmerz (PT) ein signifikanter Unterschied zeigte, wird auf Basis der SOC kein Zusatznutzen abgeleitet. Die unter dem PT Kopfschmerz zusammengefassten Ereignisse sind in den meisten Fällen nur transient, insgesamt mild und damit tolerabel. Zudem ist der Unterschied nur geringfügig. Insgesamt wird **kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen** abgeleitet.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Husten (PT)

  Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Schmerzen im Oropharynx (PT)

  Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Insgesamt wird **kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen** abgeleitet.

Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Cholezystitis (PT)

  Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,90], p=0,0421).

Da der signifikante Unterschied hinsichtlich Cholezystitis (PT) lediglich auf Ereignisse aus einer Studie zurückzuführen ist, wird die Ergebnissicherheit heruntergestuft und insgesamt ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für TAF für die Gesamtpopulation abgeleitet.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Es zeigte sich für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Es lag jedoch eine Effektmodifikation durch HBeAg-Status zu Baseline (p=0,0149) vor. Dabei zeigte sich in der Gruppe der HBeAg-negativen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,23 [0,06; 0,83], p=0,0248).

- Zellulitis (PT)

  Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,04 [0,00; 0,86], p=0,0396).

- Pneumonie (PT)

  Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Da der signifikante Unterschied hinsichtlich Zellulitis (PT) auf einer sehr geringen Anzahl von Ereignissen beruht, wird dieser als nicht aussagekräftig beurteilt und entsprechend kein Zusatznutzen abgeleitet. Es kann hier insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für TAF hinsichtlich Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) für HBeAg-negative Patienten abgeleitet werden.

Untersuchungen (SOC)

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Alaninaminotransferase erhöht (PT)

  Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Insgesamt wird **kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen** abgeleitet.

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Hepatozelluläres Karzinom (PT)

  Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Insgesamt wird **kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen** abgeleitet.

Häufige unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Pneumonie (PT)

  Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Insgesamt wird **kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen** abgeleitet.

Untersuchungen (SOC)

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Alaninaminotransferase erhöht (PT)

  Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Aspartataminotransferase erhöht (PT)

  Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,99], p=0,0495).

Da der signifikante Unterschied hinsichtlich Aspartataminotransferase erhöht (PT) auf einer sehr geringen Anzahl von Ereignissen beruht und auch nur geringfügig ist, wird dieser als nicht aussagekräftig beurteilt und entsprechend kein Zusatznutzen abgeleitet. Somit wird hier insgesamt **kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen** abgeleitet.

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Hepatozelluläres Karzinom (PT)

  Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Insgesamt wird **kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen** abgeleitet.

Häufige Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

- Hepatozelluläres Karzinom (PT)

  Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Insgesamt wird **kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen** abgeleitet.

Nierenerkrankungen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Nierenversagen und –funktions-störungen (HLT)

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Nierenfunktionsstörungen

Es zeigte sich sowohl hinsichtlich Veränderung der $eGFR_{CG}$ (MD [95%-KI]: 4,29 [2,58; 6,01], p<0,0001) als auch hinsichtlich Veränderung der $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ (MD [95%-KI]: 1,63 [0,52; 2,74], p<0,0001) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF.

Strukturelle Nierenschädigung

Es zeigte sich für keine der Operationalisierungen der strukturellen Nierenschädigung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Da sich hinsichtlich Nierenerkrankungen lediglich in dem Unterendpunkt Nierenfunktionsstörungen ein signifikanter Unterschied zeigte, wird die Ergebnissicherheit heruntergestuft und insgesamt ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für TAF für die Gesamtpopulation abgeleitet.

Veränderungen der Knochendichte/Frakturen

Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Osteoporose (PT)

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Osteopenie (PT)

Es zeigte sich für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Es lag jedoch eine Effektmodifikation durch HBeAg-Status zu Baseline (p=0,0250) vor. Dabei zeigte sich in der Gruppe der HBeAg-positiven Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,10 [0,02; 0,53], p=0,0074).

Prozentuale Veränderung der Knochendichte

Es zeigte sich sowohl hinsichtlich Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte (MD [95%-KI]: 2,18 [1,39; 2,96], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,73 [0,40; 1,06]) als auch hinsichtlich Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule (MD [95%-KI]: 1,89 [1,34; 2,44], p=0,0001; SMD [95%-KI]: 0,49 [0,35; 0,63]) ein statistisch signifikanter sowie klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Aufgrund des statistisch signifikanten Unterschieds zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF hinsichtlich des Unterendpunkts Osteopenie (PT) für HBeAg-positive Patienten in Kombination mit dem signifikanten Unterschied hinsichtlich der Unterendpunkte Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte und in der Wirbelsäule jeweils für die Gesamtpopulation kann insgesamt ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für HBeAg-negative Patienten sowie ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für HBeAg-positive Patienten abgleitet werden.

Lebererkrankungen

Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT)

Es zeigte sich für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Es lag jedoch eine Effektmodifikation durch HBeAg-Status zu Baseline (p=0,0080) vor. Dabei zeigte sich in der Gruppe der HBeAg-positiven Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,05 [0,01; 0,32], p=0,0016).

Es wird hier ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für TAF für HBeAg-positive Patienten abgeleitet.

Gesamtfazit für therapienaive erwachsene Patienten

In der Population der therapienaiven erwachsenen Patienten zeigen sich deutliche Vorteile der Therapie mit TAF gegenüber TDF, die sowohl die Wirksamkeit als auch das Verträglichkeitsprofil betreffen, und dies ohne Nachteile für TAF im Vergleich zu TDF. Vor allem in den Bereichen, die insbesondere hinsichtlich der jahre- oder lebenslangen Therapie von Patienten mit CHB von besonderer Bedeutung sind, weist TAF deutliche Vorteile auf.

Ein signifikanter Vorteil hinsichtlich der Wirksamkeit zeigt sich dabei bezüglich Biochemisches Ansprechen in der Gesamtpopulation. ALT gilt als Marker für entzündliche Prozesse [9] und korreliert bekanntermaßen mit dem Auftreten einer Zirrhose [18] und eines HCC [19]. Die ALT-Normalisierung ist dementsprechend ein patientenrelevantes Therapieziel bei der Behandlung der CHB. Auch die EMA empfiehlt die Erhebung der ALT in klinischen Studien [3]. In der aktualisierten Version der EASL Leitlinie ist der hohe Stellenwert der ALT-Bestimmung hinsichtlich Therapieentscheidung, Therapieüberwachung, und Erreichen des Therapieerfolgs zu entnehmen [13]. Es zeigt sich für Biochemisches Ansprechen ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Hinsichtlich der weiteren Wirksamkeitsparameter Virologisches und Serologisches Ansprechen zeigt TAF gegenüber TDF vergleichbare Ergebnisse.

Auch hinsichtlich des Verträglichkeitsprofils von TAF im Vergleich zu TDF zeigen sich mehrere signifikante Vorteile. So weist TAF in der Gesamtpopulation Vorteile gegenüber TDF für Cholezystitis (PT, häufige UE und häufige SUE), Nierenerkrankungen und Veränderungen der Knochendichte/Frakturen auf. Hinzu kommen Vorteile in der Subgruppe der Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $\geq 10^7$ IU/mL für Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT, häufige UE), in der Subgruppe der HBeAg-negativen Patienten zu

Baseline für Appetit vermindert (PT, häufige UE) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, häufige SUE) und in der Subgruppe der HBeAg-positiven Patienten für Lebererkrankungen.

Die Nebenwirkungen einer Therapie sind nicht nur direkt patientenrelevant, sondern haben in der antiviralen Therapie – wie aus anderen Infektionskrankheiten bekannt – einen wichtigen Einfluss auf Entscheidungen zum Verbleib auf der Therapie. Dies ist von besonderer Bedeutung, da nur begrenzte Therapieoptionen zur Verfügung stehen, insbesondere eine begrenzte Anzahl an Arzneimitteln mit hoher Resistenzbarriere, wie TAF es aufweist. Wie durch den G-BA bereits in der Beschreibung der zVT für therapieerfahrene Patienten definiert, kann eine Umstellungsindikation allein aufgrund von Nebenwirkungen gegeben sein. Durch ein optimales Verträglichkeitsprofil soll eine mögliche Umstellungsindikation verhindert werden und somit stellt eine optimale Verträglichkeit ein direkt patientenrelevantes Therapieziel dar. Außerdem ist hinsichtlich der CHB 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 zeigt TAF deutliche Vorteile gegenüber TDF.

Es zeigt sich hinsichtlich häufiger UE bei Cholezystitis (PT) ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Gesamtpopulation, dies spiegelt sich ebenfalls in den häufigen SUE wider. Hier zeigt sich ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen in der Gesamtpopulation. Ein weiterer Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen kann hinsichtlich häufiger UE bei Gastroösophageale Refluxerkankung (PT) für die Subgruppe der Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $\geq 10^7$ IU/mL gezeigt werden. Des Weiteren besteht bei Appetit vermindert (PT) ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Subgruppe der HBeAg-negativen Patienten. In der Kategorie der häufigen SUE kann zudem für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Subgruppe der HBeAg-negativen Patienten gezeigt werden.

Auch im Hinblick auf Nierenerkrankungen weist TAF Vorteile gegenüber TDF auf. Hinsichtlich Nierenfunktionsstörungen zeigen sich Vorteile bezüglich Veränderung der $eGFR_{CG}$ sowie Veränderung der $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$. 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 strukturellen Nierenschaden üblicherweise beeinträchtigt ist und sich die meisten anderen Nierenfunktionen bei einer CKD parallel zur eGFR vermindern [6]; eine GFR von <60 mL/min/1,73m^2 ist definitionsgemäß eines der Kriterien für das Vorliegen einer CKD. 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 (siehe Abschnitt 4.5.4). Da die Nierenfunktion per se kontinuierlich und mit steigendem Alter abnimmt[6], beschleunigt jede zusätzliche Beeinträchtigung den Abfall der Nierenfunktion in den kritischen Bereich <75 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 [6]. Da aufgrund

der erhöhten Lebenserwartung durch eine erfolgreiche Therapie auch deutlich mehr Komorbiditäten wie Nierenerkrankungen auftreten, sind Vorteile im Bereich der Nierenerkrankungen bei CHB-Patienten von besonderer Bedeutung [70, 71]. Auch Glomerulonephritis und weitere Erkrankungen der Niere werden vermehrt bei CHB berichtet [72-75]. 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 potentiell nephrotoxisch und mit renalen Nebenwirkungen assoziiert. Verschlechterungen der Nierenfunktion und proximale Tubulopathien (einschließlich Fanconi-Syndrom) sowie nephrogener Diabetes insipidus sind möglich [76]. Es konnte ein Zusammenhang mit dem Auftreten renaler Ereignisse und der Behandlung mit TDF beobachtet werden [22, 23], d. h. Nierenerkrankungen sind ein Verträglichkeitsparameter, welcher durch eine Therapieumstellung auf TAF eine maßgebliche Verbesserung der Therapie für Patienten mit CHB aufzeigt. Insgesamt zeigt sich somit für Nierenerkrankungen ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen in der Gesamtpopulation.

Ein weiterer Vorteil von TAF gegenüber TDF zeigt sich hinsichtlich Veränderungen der Knochendichte/Frakturen. Auch hier weist TAF gegenüber TDF in der Gesamtpopulation ein verbessertes Verträglichkeitsprofil auf. Vorteile konnten sowohl bezüglich Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte und in der Wirbelsäule in der Gesamtpopulation als auch für Osteopenie (PT) in der Population der HBeAg-positiven Patienten gezeigt werden. Die Behandlung mit NA erfolgt jahre- oder 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 BMD eine besondere Rolle. Eine verstärkte Verminderung dieser wurde unter Behandlung mit TDF beobachtet [73]. Bei Patienten mit Osteoporose und hohem Frakturrisiko sollten alternative Behandlungen in Erwägung gezogen werden [22, 23]. Auch legen aktuelle Daten die Vermutung nahe, dass ein Zusammenhang zwischen niedrigem BMD und Nierenstatus besteht [30, 77]. Folglich spielt die Bedeutung der Knochendichte und deren langfristige Auswirkungen insbesondere unter jahre- oder lebenslanger Therapie für CHB-Patienten eine entscheidende Rolle und wird in Abschnitt 4.5.4 ausführlich beschrieben. Insgesamt zeigt sich für Veränderungen der Knochendichte/Frakturen in der Subgruppe der HBeAg-negativen ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und in der Subgruppe der HBeAg-positiven Patienten ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Hinzu kommt ein Vorteil der Behandlung mit TAF gegenüber TDF für Lebererkrankungen in der Population der HBeAg-positiven Patienten. CHB-Patienten haben bereits ohne effektive Therapie ein erhebliches Risiko von 15-40%, eine Zirrhose, eine hepatische Dekompensation und/oder ein HCC zu entwickeln. Patienten mit dekompensierter Zirrhose oder HCC haben ohne erfolgreiche Lebertransplantation eine hohe Wahrscheinlichkeit zu sterben [11, 34]. Faktoren wie beispielsweise die Entwicklung einer Zirrhose, chronische hepatische nekrotische Inflammation, höheres Alter, männliches Geschlecht, afrikanische Herkunft, Alkoholmissbrauch oder auch chronische Koinfektionen mit anderen Hepatitis-Viren oder HIV aber auch Eigenschaften des HBV (hohe HBV-DNA- und/oder hoher HBsAg-Spiegel,

HBV-Genotyp C>B, spezifische Mutationen) können die Entwicklung einer Zirrhose bei therapienaiven Patienten beeinflussen [13]. Aber auch nach einer effektiven Therapie kann sich eine HCC entwickeln [13]. Es hat sich gezeigt, dass eine Langzeittherapie mit beispielsweise TDF sowohl das Fortschreiten einer Lebererkrankung aufhält, als auch zu einer signifikanten Verbesserung der histologischen nekrotischen Inflammation und Fibrose führen kann, oft mit einer Rückbildung der nachgewiesenen Zirrhose. Darüber hinaus verbessern sich - oder verschwinden sogar -Komplikationen einer vorbestehenden dekompensierten Zirrhose, insbesondere in einem frühen Stadium der Dekompensation, wodurch die Notwendigkeit einer Lebertransplantation dramatisch reduziert werden kann [13]. Der beobachtete Vorteil von TAF gegenüber TDF bei Lebererkrankungen (Hepatische Fibrose und Zirrhose [HLT]) gibt Anlass zur Annahme, dass die unter einer TDF-Behandlung berichteten Vorteile unter einer Behandlung mit TAF signifikant stärker hervortreten könnten. Neben dem Hauptziel der CHB-Therapie, der Verlängerung des Überlebens sowie der Verbesserung der Lebensqualität und Verhinderung der Krankheitsprogression und folglich der HCC-Entwicklung stellt die Regression einer etablierten fortgeschrittenen Fibrose oder Zirrhose ein direkt patientenrelevantes Therapieziel dar [13]. Insgesamt zeigt sich für die Subgruppe der HBeAg-positiven Patienten demnach ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

In der Gesamtschau erweist sich eine Therapie mit TAF als wirksam und sehr gut verträglich. Es zeigen sich im Vergleich zu TDF Vorteile bei häufigen UE und häufigen SUE sowie Vorteile in den Kategorien Nierenerkrankungen, Veränderungen der Knochendichte/Frakturen und Lebererkrankungen. Letztere sind spezifische UE, die für das Krankheitsbild (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1 der vorliegenden Nutzenbewertung sowie Abschnitt 4.5.4), das zbAM bzw. die zVT von besonderer Bedeutung sind [1, 22, 23]. Mit TAF wird eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens insbesondere in Hinblick auf das verbesserte Verträglichkeitsprofil gegenüber TDF erreicht. Vor dem Hintergrund einer jahre- oder lebenslangen Therapie bei unter Umständen renal und ossär per se kompromittierten CHB-Patienten die zudem ein erhöhtes Risiko für Hepatische Fibrose und Zirrhose aufweisen, stellt das verbesserte Verträglichkeitsprofil einen großen Fortschritt in der antiviralen Therapie der CHB dar.

Ableitung eines Gesamt-Zusatznutzens für therapienaive erwachsene Patienten

In der Gesamtschau zeigen sich in der Teilpopulation der therapienaiven Patienten durch den Vergleich mit der zVT TDF ausschließlich Vorteile für TAF – sowohl im Hinblick auf die Wirksamkeit als auch hinsichtlich des Verträglichkeitsprofils. Signifikante und relevante Unterschiede zuungunsten von TAF gegenüber TDF zeigen sich dabei nicht.

Signifikante Vorteile sind in den Endpunkten Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD), Cholezystitis (PT, häufige UE und häufige SUE), Nierenerkrankungen und Veränderungen der Knochendichte/Frakturen in der Gesamtpopulation zu verzeichnen. Hinzu kommen signifikante Vorteile in der Subgruppe der Patienten mit HBV-DNA zu Baseline $\geq 10^7$ IU/mL für Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT, häufige UE), in der Subgruppe der HBeAg-negativen Patienten für Appetit vermindert

(PT, häufige UE) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, häufige SUE) und in der Subgruppe der HBeAg-positiven Patienten für Lebererkrankungen. Dieser zeigt sich im HLT Hepatische Fibrose und Zirrhose; beide Erkrankungen stellen in der Indikation CHB überaus wichtige klinische Endpunkte dar.

Hinsichtlich einem der wichtigsten Ziele der antiviralen Therapie, der Verhinderung des Fortschreitens der Erkrankung durch dauerhafte Suppression der HBV-DNA sowie der damit einhergehenden ALT-Normalisierung (Virologisches bzw. Biochemisches Ansprechen), weist TAF gegenüber der zVT eine vergleichbare, bzw. sogar verbesserte Wirksamkeit auf und stellt somit eine relevante neue Therapieoption für Patienten mit CHB dar. Im Hinblick auf das Nebenwirkungsprofil zeigen sich Vorteile bei häufigen UE und häufigen SUE, sowie Vorteile in den Kategorien Nierenerkrankungen, Veränderungen der Knochendichte/Frakturen und Lebererkrankungen. Letztere sind spezifische UE, die für das Krankheitsbild (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1 der vorliegenden Nutzenbewertung sowie Abschnitt 4.5.4), das zbAM bzw. die zVT von besonderer Bedeutung sind [1, 22, 23]. TAF zeigt hier bei vergleichbarer Wirksamkeit deutliche Vorteile gegenüber TDF und stellt somit eine wichtige Therapieoption dar. Auch Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance (CrCl) von ≥15 mL/min können TAF ohne Dosisanpassung einnehmen [1]. Hingegen soll TDF bei erwachsenen Patienten mit Nierenfunktionsstörung nur eingesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen der Behandlung das mögliche Risiko überwiegt [22, 23]. Lebererkrankungen spielen bei CHB-Patienten eine entscheidende Rolle, da diese Patienten per se ein erhöhtes Risiko für Hepatische Fibrose und Zirrhose aufweisen. Insgesamt erweist sich eine Therapie mit TAF als sehr gut verträglich und es zeigen sich deutliche Vorteile hinsichtlich des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer Verringerung und relevanten Vermeidung von SUE und UE. TAF weist eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens insbesondere in Hinblick auf das verbesserte Verträglichkeitsprofil gegenüber TDF auf. Vor dem Hintergrund einer jahre- oder lebenslangen Therapie für TAF in der Gesamtpopulation der therapienaiven erwachsenen Population wird insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Zusammenfassung

Tabelle 4-146: Zusatznutzenableitung - Gesamtzusammenfassung

Population	Zusatznutzenableitung
Therapienaive erwachsene Patienten mit CHB	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Therapieerfahrene erwachsene Patienten mit CHB	Keine Zusatznutzenaussage möglich, da die identifizierten Studien nicht für die Zusatznutzenableitung geeignet sind
Therapienaive jugendliche Patienten mit CHB	Keine Zusatznutzenaussage möglich, da keine Studien für die Zusatznutzenableitung identifiziert wurden
Therapieerfahrene jugendliche Patienten mit CHB	Keine Zusatznutzenaussage möglich, da keine Studien für die Zusatznutzenableitung identifiziert wurden
CHB=Chronische Hepatitis B	

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 4-147: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Therapienaive erwachsene Patienten mit CHB	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
CHB=Chronische Hepatitis B	

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[20], Molenberghs 2010[21]). 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)

[20] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[21] *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.*

(Burzykowski 2006[22]) 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[23]) 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 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 431) unterschieden.

[22] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[23] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

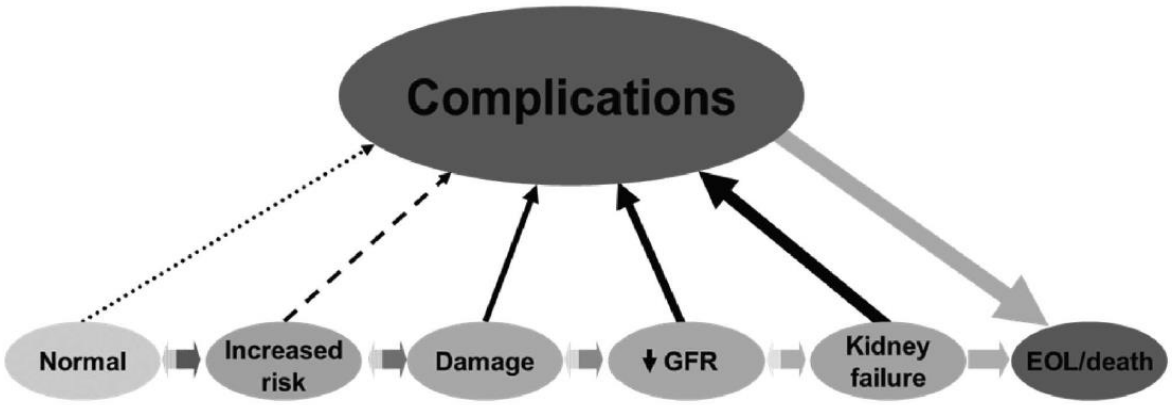


Abbildung 431: Konzeptionelles Modell der CKD
Quelle: modifiziert nach KDIGO, 2012 [6].
CKD=Chronische Nierenerkrankung, EOL=End of Life, GFR=Glomeruläre Filtrationsrate, KDIGO=Kidney Disease Improving Global Outcomes

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 432).

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 [6].

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 [6]. 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 strukturellen Nierenschaden üblicherweise beeinträchtigt ist und sich die meisten anderen Nierenfunktionen bei einer CKD parallel zur GFR vermindern [6]; eine GFR von <60 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 [26]. 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 mL/min/1,73m^2 pro Jahr wird als schnell progredient bewertet [6]. Von einem Anstieg der Mortalität kann ausgegangen werden, wenn die eGFR unter 75 mL/min/1,73m^2 fällt [6].

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 4-149). Da die Nierenfunktion per se kontinuierlich und mit steigendem Alter abnimmt[6], beschleunigt jede zusätzliche Beeinträchtigung den Abfall der Nierenfunktion in den kritischen Bereich <75 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 [6].

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^2) 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 432: Prognose der CKD nach GFR und Albumin-Kategorie
(grün=geringes Risiko, gelb=moderat erhöhtes Risiko, orange=hohes Risiko, rot=sehr hohes Risiko)
Quelle: [6]
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 [70, 71]. 2-5% der Patienten, die eine Hämodialyse erhalten, sind gleichzeitig HBV-Patienten [72]. Zudem sind diverse Nierenerkrankungen wie beispielsweise die Glomerulonephritis als häufige Komplikation der CHB beschrieben [73]. Auch Membranoproliferative Glomerulonephritis sowie Polyarteritis nodosa treten im Zusammenhang mit einer Hepatitis-B-Erkrankung auf [74, 75]. Die hohe Prävalenz diverser Nierenerkrankungen ist bereits vor Therapie vorhanden [78]. Jedoch treten unter Behandlung der HBV-Infektion mit den von den Leitlinien empfohlenen NA zusätzliche Risiken für die Entwicklung von Nierenerkrankungen auf [11, 13]. Verschlechterungen der Nierenfunktion und proximale Tubulopathien (einschließlich Fanconi-Syndrom) sowie nephrogener Diabetes insipidus sind möglich [76]. 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 [10, 11, 13, 79, 80]. Da die Behandlung mit NA 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 [6].

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 [73, 78].

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

<u>Surrogatendpunkte für Nierenfunktionsstörungen</u>

- GFR, dargestellt als eGFR, unter Verwendung der Berechnungsformeln
  - $eGFR_{CG}$ (Kreatinin-Clearance) [81]
- sowie ergänzend als Sensitivitätsanalyse zur Überprüfung der Robustheit der Daten
  - $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ [25]

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 [6].

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 ($eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$) adäquat berücksichtigen.

Im Hinblick auf den Grad der Funktionseinschränkung der Niere wird die GFR in folgende Kategorien respektive Stadien unterteilt.

Tabelle 4-148: GFR-Kategorien nach KDIGO 2012

Kategorien	**GFR (mL/min/1,73 m²)**	**Beschreibung**
G1	≥90	Normal oder hoch
G2	60-89	Leichte Funktionseinschränkung[a]
G3a	45-59	Leichte bis mittelschwere Funktionseinschränkung
G3b	30-44	Mittelschwere bis schwere Funktionseinschränkung
G4	15-29	Schwere Funktionseinschränkung
G5	<15	Nierenversagen

Quelle: [6]
[a] 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^2 und nimmt ab dem 2. Lebensjahrzehnt kontinuierlich um etwa 1 mL/min/1,73 m^2 pro Jahr ab (siehe Abbildung 433).

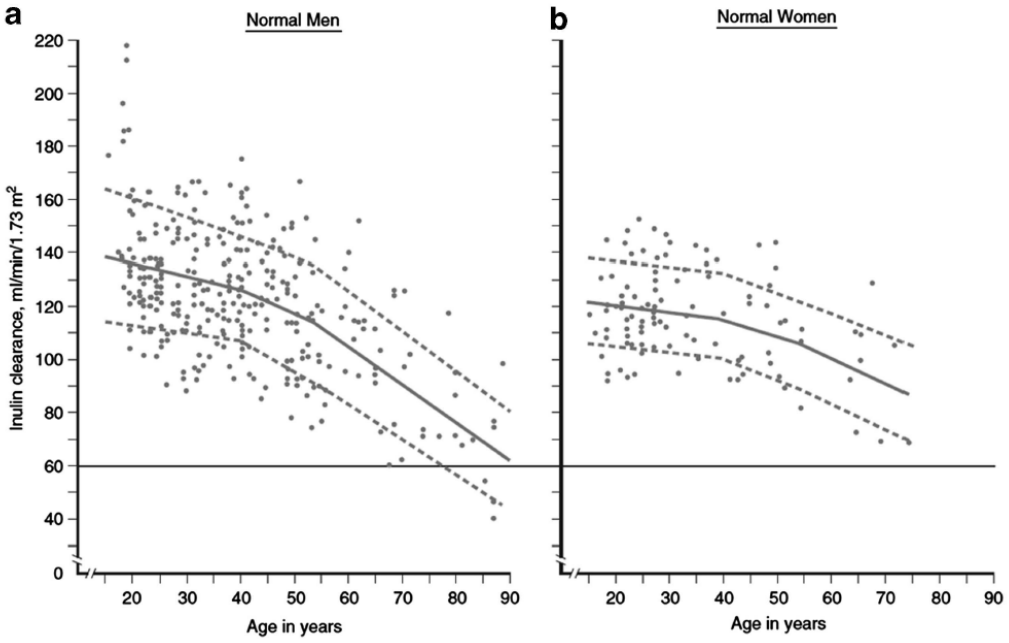


Abbildung 433: Normale GFR-Werte nach Alter und Geschlecht (GFR gemessen als Inulin-Clearance)
Quelle: [6]
GFR=Glomeruläre Filtrationsrate

In Abhängigkeit vom Alter kann also bereits bei einer GFR von weniger als 90 mL/min/1,73 m^2 eine leichte Funktionseinschränkung der Niere vorliegen; eine GFR von <60 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 mL/min/1,73m^2 pro Jahr wird als schnell progredient bewertet [6].

Von einem Anstieg der Mortalität kann ausgegangen werden, wenn die eGFR unter 75 mL/min/1,73m^2 fällt, respektive die UACR auf mehr als 10 mg/g ansteigt (Abbildung 434):

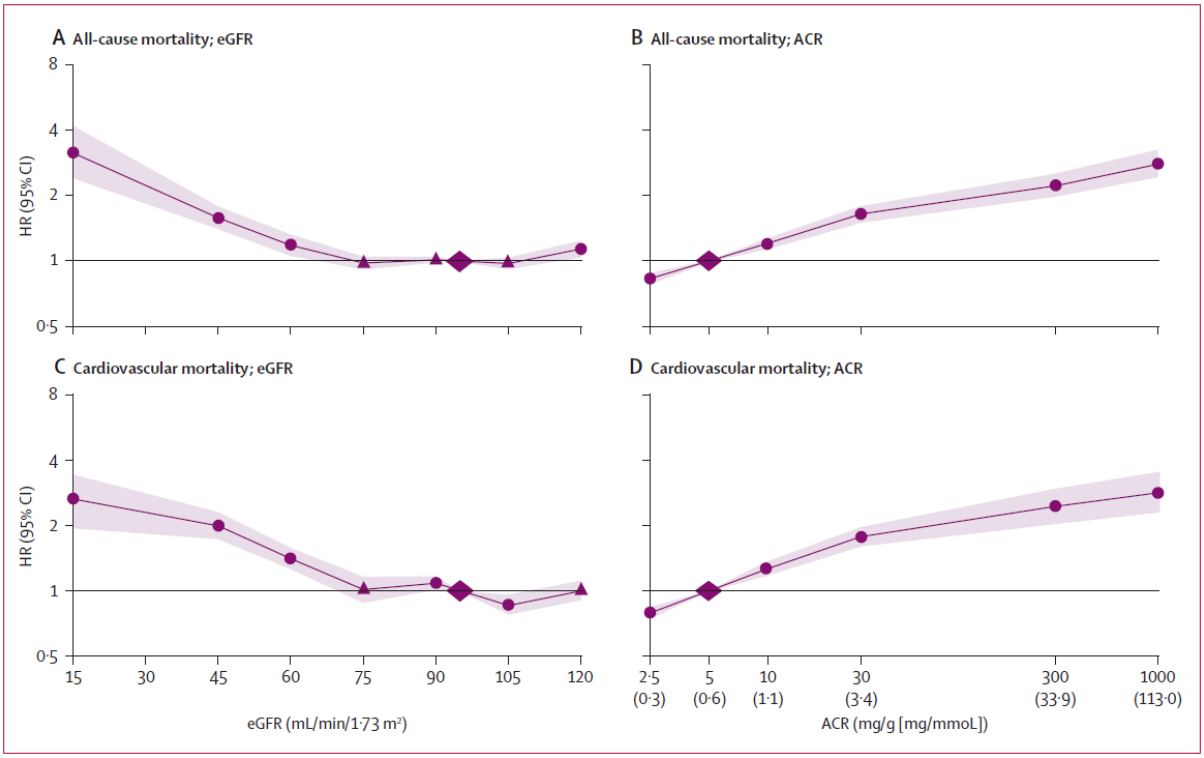


Abbildung 434: Hazard Ratios und 95%-KI für Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität nach eGFR und UACR
Quelle: [26]
ACR=Albumin/Kreatinin Ratio, eGFR=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, HR=Hazard Ratio, CI=Konfidenzintervall, UACR=Albumin/Kreatinin-Ratio im Urin

Strukturelle Nierenschädigungen

<u>Surrogatendpunkte für strukturelle Nierenschädigungen</u>

- Proteinurie mittels der folgenden renalen Biomarker:
  - UPCR
  - UACR

Empfehlungsgemäß sollten beim renalen Monitoring immer strukturelle Nierenschädigungen und die Nierenfunktion erfasst werden [6]; dabei geht der Nierenschaden der Beeinträchtigung der Nierenfunktion in der Regel voraus. Beide Parameter bilden die Kriterien für das Vorliegen einer CKD (Abbildung 432).

Strukturelle Veränderungen werden dabei in der Regel über renale Surrogatmarker und nicht über Biopsien nachgewiesen. Der primäre Surrogatmarker für die Erfassung einer strukturellen Veränderung der Niere ist die pathologische Ausscheidung von Eiweiß im Urin (Proteinurie); diese ist sowohl Marker für strukturelle Nierenschädigungen als auch Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse und für eine Progression der renalen Grundkrankheit. Von Vorteil bei der Erfassung der Surrogate ist, dass die Art des Markers häufig Rückschlüsse auf die Art und Lokalisation der vorliegenden Nierenschädigung ermöglicht. Da Proteine in Abhängigkeit von ihrem Molekulargewicht physiologisch

entweder nicht glomerulär abfiltriert oder aber tubulär rückresorbiert werden, stellt die übermäßige Ausscheidung von Proteinen einen anerkannten Marker für einen Nierenschaden dar. Wie bereits erwähnt, lässt die Art des Proteins vor diesem Hintergrund Rückschlüsse auf die Lokalisation der vorliegenden Nierenschädigung zu. Albumine sind hochmolekulare Proteine, die bei einer gesunden Niere nahezu vollständig in den Glomeruli zurückgehalten werden. Albumin erlaubt damit eine spezifischere und sensitivere Methode des Nachweises der glomerulären Permeabilität; zudem stellt Albumin bei den meisten Nierenerkrankungen die primäre Proteinkomponente im Urin dar, und es gibt substantielle Evidenz zur Assoziation zwischen Albuminurie und klinischen Outcomes. Die Ausscheidung niedermolekularer Proteine hingegen weist auf eine verminderte tubuläre Rückresorption und damit einen tubulären Schaden hin. Albuminurie, tubuläre Proteinurie und tubuläre Zellbestandteile im Urin sind biologisch plausibel pathognomonisch für eine Nierenschädigung.

Die Protein-, respektive Albumin-Konzentration im Urin werden in der Regel als Protein/ Kreatinin-Ratio respektive Albumin/Kreatinin-Ratio berichtet. Aufgrund der relativ konstanten Ausscheidung von Kreatinin ermöglicht die mit Kreatinin adjustierte Darstellung von Proteinurie oder Albuminurie den Ausgleich intraindividueller Schwankungen und die Normierung interindividueller Unterschiede hinsichtlich der Protein-Ausscheidung (siehe Abbildung 435). Goldstandard der Proteinurie-Diagnostik ist der 24 h Sammelurin, allerdings hat sich aufgrund der komplexen Anforderungen im Hinblick auf Adhärenz und Mitwirkung des Patienten sowie des hohen Aufwandes in der Praxis die vergleichbar sensitive Diagnostik aus dem Spontanurin bewährt.

	Categories		
Measure	Normal to mildly increased (A1)	Moderately increased (A2)	Severely increased (A3)
AER (mg/24 hours)	<30	30–300	>300
PER (mg/24 hours)	<150	150–500	>500
ACR			
(mg/mmol)	<3	3–30	>30
(mg/g)	<30	30–300	>300
PCR			
(mg/mmol)	<15	15–50	>50
(mg/g)	<150	150–500	>500
Protein reagent strip	Negative to trace	Trace to +	+ or greater

Abbildung 435: Beziehung zwischen Albuminurie- und Proteinurie-Kategorien (da die Kreatinin-Ausscheidung mit Alter, Geschlecht, Rasse und Ernährung variiert, stellt der Zusammenhang eine Annährung dar)
Quelle: [6]
ACR=Albumin/ Kreatinin Ratio, AER=Albumin-Ausscheidungsrate, PCR=Protein/ Kreatinin-Ratio, PER=Protein-Ausscheidungsrate

Wie beschrieben, werden bei der UPCR alle sezernierten Proteine erfasst, während die UACR die Ausscheidung der hochmolekularen Protein-Teilfraktion der Albumine beschreibt. Aufgrund des spezifischen Nachweises der glomerulären Funktion wird neben der Betrachtung der Gesamtproteine allgemein die isolierte Betrachtung des Albumins zunehmend empfohlen.

Der zu verwendende Cut-Off für die UACR ist einheitlich (Albuminurie: UACR >30 mg/g), wobei in einer großen Kohorten-Metanalyse aus der Normalbevölkerung bereits bei einer UACR von ≥10 mg/g unabhängig von der Nierenfunktion eine erhöhte Mortalität (adjustierter

HR 1,48 (1,29-1,69) [95%-KI] bei eGFR 90-104 mL/min/1,73m^2) gefunden wurde [26] (siehe Abbildung 434), so dass bereits dieser Wert als klinisch relevant eingestuft werden kann [6]. Für die UPCR hingegen werden leicht unterschiedliche Schwellenwerte herangezogen; die KDIGO sieht eine UPCR von mehr als 150 mg/g als erhöht an [6].

Validierung der renalen Surrogatendpunkte

Zusammenfassend ist das zugrunde liegende biologische Modell sowohl für die Proteinurie als auch für die eGFR plausibel:

- Der primäre Surrogatmarker für die Erfassung einer strukturellen Veränderung der Niere ist die pathologische Ausscheidung von Eiweiß im Urin (Proteinurie): Da Proteine in Abhängigkeit von ihrem Molekulargewicht physiologisch entweder nicht glomerulär abfiltriert oder aber tubulär rückresorbiert werden, ist eine übermäßige Ausscheidung von Proteinen (nach Ausschluss einer Überproduktion) auf einen Nierenschaden zurückzuführen. Plausibel ist auch, dass die Art des Proteins Rückschlüsse auf die Lokalisation der vorliegenden Nierenschädigung zulässt: Albumine sind hochmolekulare Proteine mit einem Molekulargewicht von rund 66 kDA, die bei einer gesunden Niere nahezu vollständig in den Glomeruli zurückgehalten werden. Albumin erlaubt damit den Nachweis einer glomerulären Schädigung. Die Ausscheidung niedermolekularer Proteine hingegen weist auf eine verminderte tubuläre Rückresorption und damit einen tubulären Schaden hin. Albuminurie, tubuläre Proteinurie und tubuläre Zellbestandteile im Urin sind biologisch plausibel pathognomonisch für eine Nierenschädigung.
- 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.

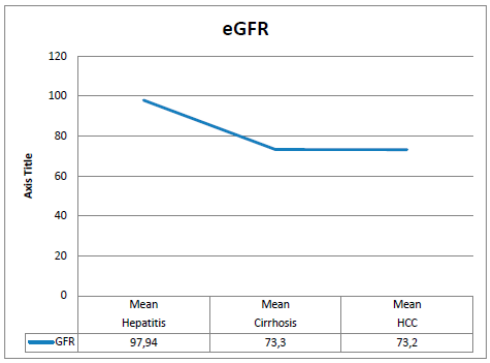
Die grundsätzliche klinische Bedeutung des Surrogats eGFR zeigt sich allein schon in der Tatsache, dass diese generell als direkte Diagnose- und Klassifikations- sowie zudem als prognostische Parameter für die CKD herangezogen werden. Auch bei der EMA sind sowohl eGFR als auch Proteinurie als valide Surrogate 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 als auch für eGFR und Proteinurie 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 [26].

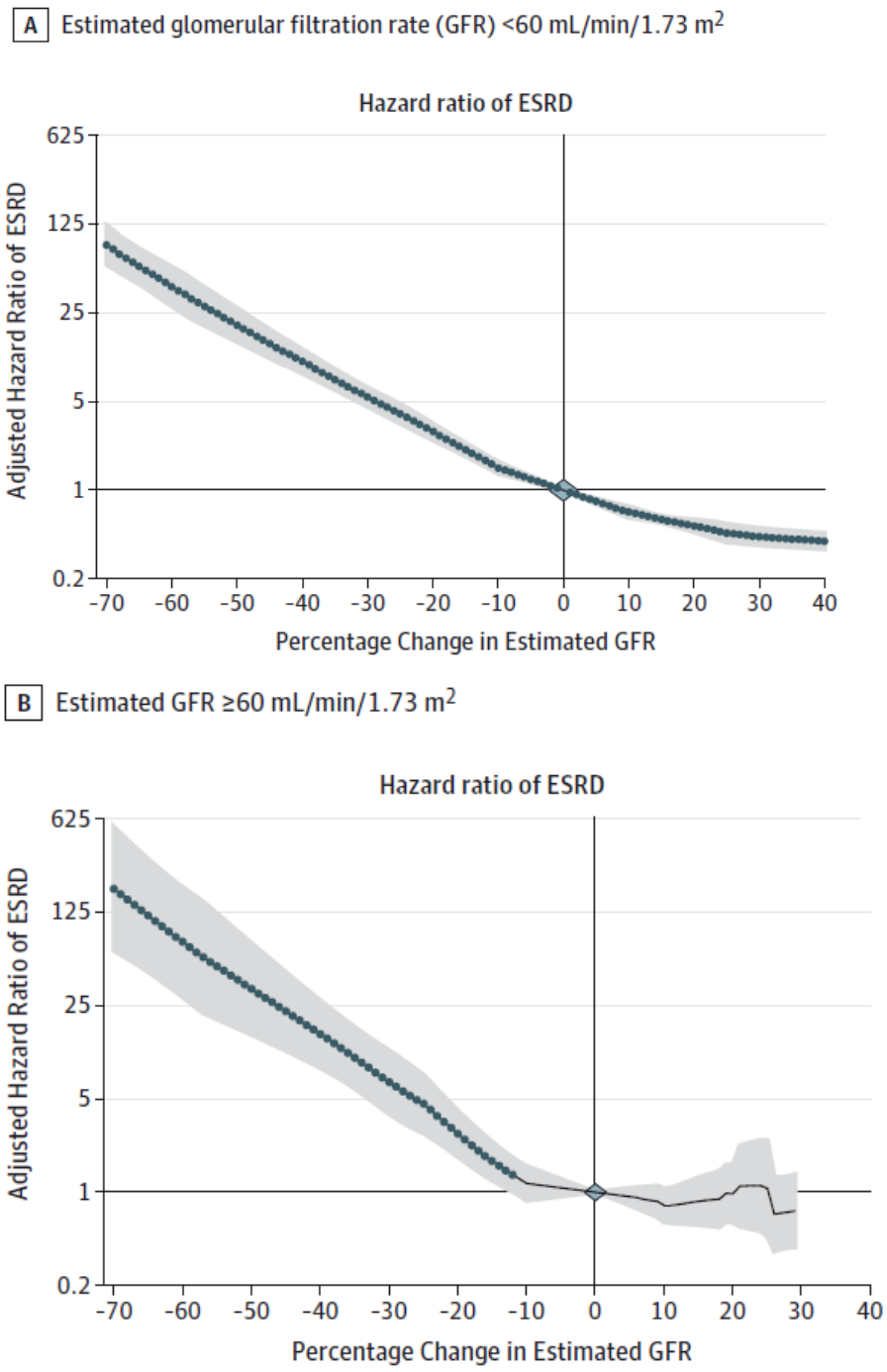
Die hierzu vorliegende klinische Evidenz zu Nicht-HBV-Infizierten und HBV-Infizierten wird in Tabelle 4-149 entsprechend der Aktualität der Daten (Publikationsjahr) zusammengefasst. Dabei ist allerdings weder aus medizinischen noch mechanistischen Überlegungen davon auszugehen, dass im Hinblick auf die Korrelation zwischen renalem Surrogat und klinischen Endpunkt grundsätzliche Unterschiede zwischen HBV-Infizierten und Nicht-HBV-Infizierten vorliegen.

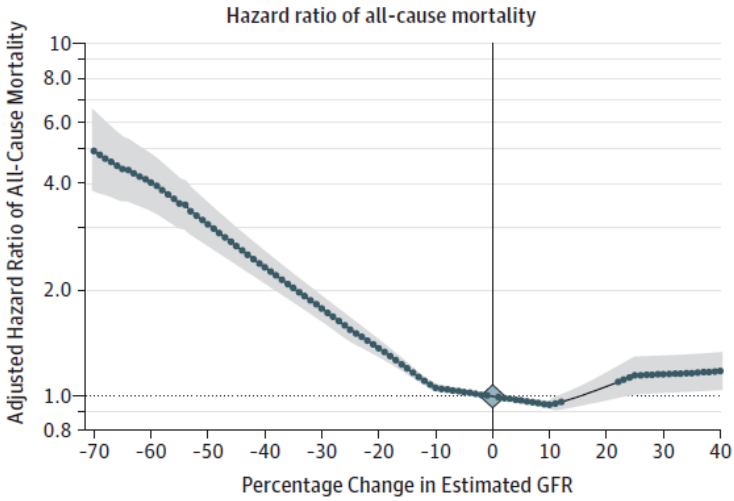
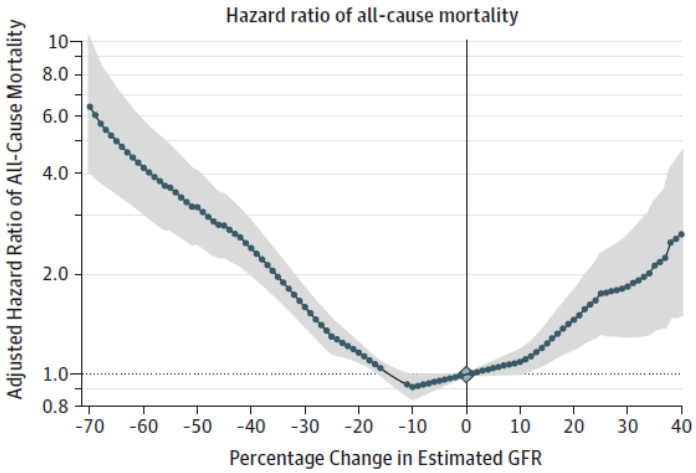
Tabelle 4-149: Übersicht zur klinischen Evidenz zur Korrelation von eGFR bzw. UPCR/UACR und klinischen Endpunkten

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. [82]	Einleitung: 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. Zielsetzung: – 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 Methodik/Design: – Metaanalyse von Kohortenstudien (8 in der Normalbevölkerung, 5 CKD-Kohorten), die am CKD Epidemiology Consortium teilnehmen – Kohorten mit mindestens 1.000 Teilnehmern (Ausnahme: Kohorten, die primär Patienten mit einer eGFR<60 mL/min/1,73m^2 einschließen) mit Baseline-Messungen für eGFR und Albuminurie Patienten//Fallzahl: – Teilnehmer aus der Normalbevölkerung; 79.519 Teilnehmer mit CKD Ergebnisse: – Normalbevölkerungskohorten: Mittleres Follow-Up 4 Jahre Durchschnittliche eGFR: 90 mL/min/1,73m^2 7% mit einer ACR ≥30 mg/g (bzw. Proteinurie im Dipstick ≥1+) AKI-Ereignisse: 16.480 (1,3%) – CKD-Kohorten: Mittleres Follow-Up 1 Jahre Durchschnittliche eGFR: 63 mL/min/1,73m^2 55% mit einer ACR ≥30 mg/g (bzw. Proteinurie im Dipstick ≥1+) AKI-Ereignisse: 2.087 (2,6%) – Eine geringere eGFR und eine höhere ACR wiesen in allen Kohorten eine

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	ausgeprägte Assoziation mit einer AKI auf. Im Vergleich zu einer eGFR von 80 mL/min/1,73m^2 betrug das HR für eine AKI bei einer eGFR von 45 mL/min/1,73m^2 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). – 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. 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.
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. [83]	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. 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. 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. 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. Ergebnisse  – Es gibt einen linearen Zusammenhang zwischen eGFR und der Progression von Patienten mit chronischer Hepatitis hin zu Leberzirrhose

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	Schlussfolgerungen 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.
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. [84]	Einleitung: 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. Zielsetzung: – Untersuchung der Assoziation zwischen einem Abfall der eGFR und einer darauffolgenden Progression zu ESRD im Hinblick auf die Verwendung geringerer Verminderungen der eGFR als potentiellem alternativem Endpunkt für die Progression der CKD. Zusätzlich wurde das Mortalitätsrisiko erfasst. – Eine von vier Untersuchungen zur Validierung alternativer Endpunkte Methodik/Design: – 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 Patienten//Fallzahl: – 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 Ergebnisse:

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	 – Größere Verminderungen der eGFR waren mit höheren adjustierten HR für ESRD und Sterblichkeit assoziiert. – Das adjustierte 10-Jahres-Risiko für ESRD lag für Patienten mit einer Baseline-eGFR von 35 mL/min/1,73m^2 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%).

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	A Estimated glomerular filtration rate (GFR) <60 mL/min/1.73 m^2  B Estimated GFR ≥60 mL/min/1.73 m^2  – Das zugehörige Mortalitätsrisiko lag bei 77% (95%-KI: 71% bis 82%), 60% (95%-KI: 56% bis 63%) und 50% (95%-KI: 47% bis 52%). 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.
Inker et al. GFR Decline as an Alternative End Point to Kidney	Einleitung: Es gibt ein ausgeprägtes Interesse daran, die etablierten Endpunkte (Verdoppelung des Serum-Kreatinins [resultierend in einer 57%igen Verminderung der eGFR],

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
Failure in Clinical Trials: A Meta-analysis of Treatment Effects From 37 Randomized Trials. Am J Kidney Dis. 2014 Dec;64(6): 848-59. [85]	Nierenversagen) durch alternative Endpunkte zu ersetzen. Zielsetzung: – Überprüfung der Übereinstimmung der Behandlungseffekte auf die etablierten und alternativen Endpunkte im Rahmen einer Metaanalyse klinischer Studien. – Eine von vier Untersuchungen zur Validierung alternativer Endpunkte Methodik/Design: – Diagnostischer Test 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 o Referenz-Test: Zeit bis zum Nierenversagen (bzw. bei behandelten Patienten bis zur ESRD) oder der Verdoppelung des Serum- Kreatinins Patienten//Fallzahl: – 9.488 Teilnehmer aus 37 randomisierten und kontrollierten Studien zur Progression der CKD. Ergebnisse: – Innerhalb eines medianen Follow-Up von 3,6 Jahren wurden 3.070 etablierte Endpunkte dokumentiert. – 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. – Das HR Ratio für die alternativen vs. den etablierten Endpunkten der 5 Interventionstypen lag für o 40% verminderte eGFR: zwischen 0,91 (0,64-1,43) und 1,12 (0,89-1,40) o 30% verminderte eGFR: zwischen 0,88 (0,63-1,39) to 1,15 (0,88-1,54) Schlussfolgerungen: 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.
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. [86]	Einleitung: 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. Zielsetzung: – Analyse des Zusammenhangs zwischen Veränderungen der Nierenfunktion

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	(Verminderung oder Verbesserung) innerhalb eines Jahres und Mortalitätsrisiko. Methodik/Design: – Analyse der Daten von Erwachsenen aus Alberta (Kanada), für die in einer Labordatenbank ≥2 ambulante eGFR-Messungen innerhalb eines Jahres vorlagen – Veränderungen wurden wie folgt kategorisiert: sicherer Abfall (Veränderung der CKD-Kategorie mit ≥25% Abfall der GFR), unsicherer Abfall (Veränderung der CKD-Kategorie mit <25% Abfall der GFR), stabil/unsichere Verbesserung (Veränderung der CKD-Kategorie mit <25% Anstieg der GFR), sichere Verbesserung (Veränderung der CKD-Kategorie mit ≥25% Anstieg der GFR) Patienten//Fallzahl: – 598.397 Erwachsene mit mindestens zwei Messungen im Abstand von 6 bis 12 Monaten Ergebnisse: – 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 – 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]) Schlussfolgerungen: Eine Veränderung der eGFR um mindestens 25% innerhalb eines Jahres ist unabhängig von der Richtung mit einem substantiellen erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert.
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. Kidney international. 2011 Jun;79(12):1331-40. [87]	Einleitung: Dies ist die vierte einer Reihe von Metaanalysen des CKD Konsortiums zur Bedeutung der eGFR und der Albuminurie auf die Prognose CKD. Zielsetzung: – Untersucht wurde der mögliche Zusammenhang zwischen einem Abfall der eGFR, erhöhter Albuminurie und ESRD bzw. Mortalität. Methodik/Design: – Gemeinschaftliche Metaanalyse von 13 CKD-Kohorten Patienten//Fallzahl: – 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 Ergebnisse:

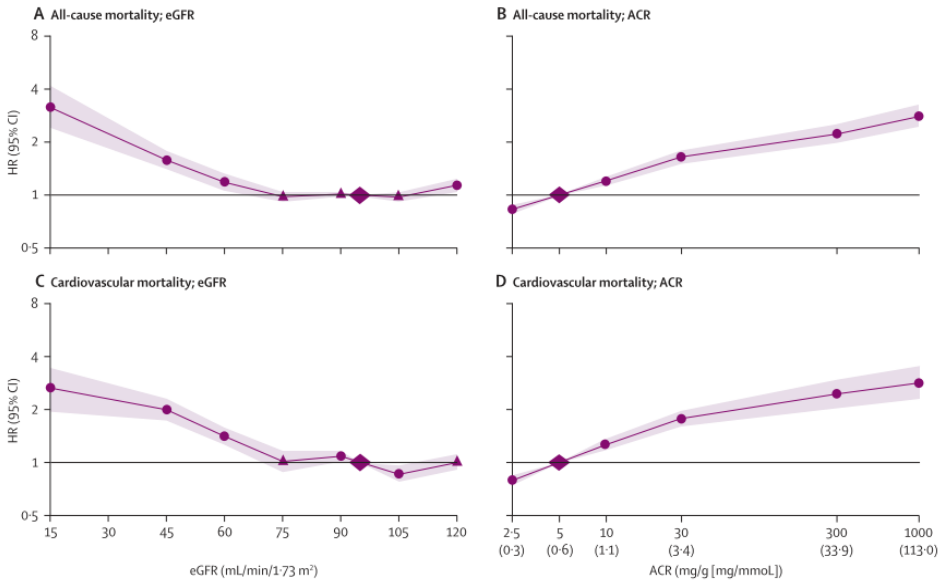
Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	– Innerhalb von 10 Studien, in denen die Mortalität erfasst wurde, kam es zu 4.374 Todesfällen. – Innerhalb von 8 für die Fragestellung ausgewerteten Studien fand sich (adjustiert für Albuminurie und eventuelle Störfaktoren) eine positive Assoziation zwischen einer geringeren eGFR und Mortalität; unterhalb einer Schwelle von 45 mL/min/1,73m^2 war eine um 15 mL/min/1,73m^2 verminderte eGFR signifikant mit Mortalität und ESRD assoziiert (HR von 1,47 bzw. 6,24), jedoch bei signifikanter Heterogenität der HR-Schätzungen. – 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). 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.

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. Kidney international. 2011 Jul;80(1):93-104. [88]	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.
	
	Zielsetzung:
	– Analyse des gemeinsamen Einflusses von eGFR und Albuminurie auf Nierenerkrankungen in Normalbevölkerung und Patienten mit erhöhtem Risiko
	
	Methodik/Design:
	– Metaanalyse von 9 Kohorten aus der Normalbevölkerung und weiteren 8 Kohorten mit Patienten, die ein erhöhtes Risiko für CKD aufwiesen
	Patienten//Fallzahl:
	– 845.125 Teilnehmer aus den Kohorten der Normalbevölkerung
	– 173.892 Patienten aus den Hochrisiko-Kohorten
	
	Ergebnisse:
	– Normalbevölkerung:
	  o kein Zusammenhang zwischen einer eGFR von 75-105 mL/min/1,73m^2 und dem Risiko einer ESRD
	  o Bei einer durchschnittlichen eGFR von 60, 45 und 15 (im Vergleich mit 95 mL/min/1,73m^2) lag das HR bei 4, 29 und 454 (adjustiert für Albuminurie und kardiovaskuläre Risikofaktoren)
	  o Albuminurie war linear (log/log) mit einem erhöhten Risiko für ESRD

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	assoziiert. Das HR lag für 30, 300 und 1.000 mg/g (im Vergleich mit 5 mg/g) bei 5, 13 und 28. o Albuminurie und eGFR waren ohne Hinweise für multiplikative Interaktion mit ESRD assoziiert. Ähnliche Assoziationen wurden für akute Nierenschädigungen und progressive CKD gefunden. – Hochrisikokohorte: o Vergleichbare Ergebnisse Schlussfolgerungen: Verminderte eGFR und erhöhte Albuminurie sind in der Normalbevölkerung und in Hochrisiko-Populationen Risikofaktoren für ESRD, akute Nierenschädigung und progressive CKD.
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. [89]	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. Zielsetzung: – Untersuchung des Effekts einer eGFR-Verminderung auf das Überleben von Patienten in allgemeinmedizinischer Versorgung Methodik/Design: – Retrospektive Analyse Patienten//Fallzahl: – 15.465 Patienten in Pennsylvania zwischen 2004-2009 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^2 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. 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.
Van der Velde et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria	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-

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
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. [90]	System für Nierenschäden. Zielsetzung: – Untersuchung des Zusammenhangs von eGFR und Albuminurie (unabhängig und in Kombination) mit kardiovaskulärer und Gesamtmortalität Methodik/Design: – Gemeinschaftliche Metaanalyse von 10 Kohorten mit Hochrisiko-Patienten Patienten//Fallzahl: – 266.975 Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine CKD (definiert als Bluthochdruck, Diabetes oder kardiovaskuläre Erkrankung) Ergebnisse: – Das Gesamtmortalitätsrisiko stieg bei einer eGFR von 60 mL/min/1,73m^2 auf 1,03 (HR), bei 45 mL/min/1,73m^2 auf 1,38 und bei 15 mL/min/1,73m^2 auf 3,11 – jeweils im Vergleich zu einer eGFR von 95 mL/min/1,73m^2 – Albuminurie war linear (log/log) mit einem erhöhten Risiko für Mortalität assoziiert. – 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. – eGFR und ACR waren multiplikativ mit dem Mortalitätsrisiko assoziiert, ohne Hinweise auf eine Interaktion. Die Resultate für die kardiovaskuläre Mortalität waren ähnlich. Schlussfolgerungen: Eine verminderte eGFR und eine erhöhte Albuminurie sind Risikofaktoren für kardiovaskuläre und Gesamtmortalität bei Patienten mit hohem Risiko für eine Nierenerkrankung.
Al-Aly et al. Rate of Kidney Function Decline Associates with Mortality. Journal of the American Society of Nephrology: JASN. 2010 Nov;21(11): 1961-9. [91]	Einleitung: CKD ist eine häufige Erkrankung, von der >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. Zielsetzung: – Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Dynamik der Verschlechterung der Nierenfunktion und Tod – Charakterisierung von Prädiktoren für Krankheitsprogression Methodik/Design: – Retrospektive Kohorte auf Basis der nationalen Daten des Department of Veterans

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	Affairs – Longitudinale Analyse Patienten//Fallzahl: – Patienten mit rheumatoider Arthritis und CKD im Frühstadium, definiert als eGFR 45-60 mL/min; n=4.171 – 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 >4 mL/min pro Jahr] Progression) – Referenzgruppe: Patienten mit leichter Progression Ergebnisse: – 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 – 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 – 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). Schlussfolgerungen: 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.
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.	Einleitung: 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. 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. Zielsetzung: – Untersuchung des Zusammenhangs von eGFR und Albuminurie (unabhängig und in Kombination) mit kardiovaskulärer und Gesamtmortalität Methodik/Design: – Gemeinschaftliche Metaanalyse von Kohorten aus der Normalbevölkerung mit

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
2010 Jun 12;375(9731):2073 -81. [26]	mindestens 1.000 Teilnehmern und Baseline-Informationen zu eGFR und Albumin im Urin. Patienten//Fallzahl: – 105.872 Teilnehmer mit 730.577 Personenjahren Follow-Up mit Messungen der ACR – 1.128.310 Teilnehmer mit 4.732.110 Personenjahren Follow-Up mit Dipstick-Messungen Ergebnisse:  – eGFR: das adjustierte HR für Mortalität lag bei einer eGFR von 60, 45 oder 15 mL/min/1,73m^2 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] – ACR: die ACR war linear mit Mortalitätsrisiko assoziiert (log/log-Darstellung) – eGFR und ACR waren multiplikativ mit dem Mortalitätsrisiko assoziiert, ohne Hinweise auf eine Interaktion Schlussfolgerungen: Eine eGFR von weniger als 60 mL/min/1,73m^2 und eine ACR von 1,1 mg/mmol (10 mg/g) oder mehr waren unabhängige Prädiktoren für die Mortalität in der Normalbevölkerung.
Matsushita et al. Change in Estimated GFR Associates with Coronary Heart Disease and Mortality. Journal of the American	Einleitung: Die Nierenfunktion ist ein prädiktiver Faktor für kardiovaskuläre und Gesamtmortalität, über den Zusammenhang zwischen eGFR und klinischen Ergebnissen ist jedoch wenig bekannt. Zielsetzung: – Prüfung, ob Veränderungen der eGFR über drei und neun Jahre mit einem Risiko

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
Society of Nephrology: JASN. 2009 Dec;20(12): 2617-24. [92]	für KHK und Gesamtmortalität assoziiert sind. Methodik/Design: – Analyse der GFR-Veränderungen über drei und neun Jahre (adjustiert und nicht-adjustiert) Patienten/Fallzahl: – 13.029 Teilnehmer der Atherosclerosis Risk in Communities-Studie (USA) Ergebnisse: – Das Quartil der Teilnehmer mit der größten jährlichen Verminderung der eGFR (≥5,65 %) 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. – Wurde bei der zweiten verwendeten eGFR für Kovariablen adjustiert, war die Assoziation mit KHK, aber nicht mit der Gesamtmortalität reduziert. Schlussfolgerungen: Ein steilerer Abfall der eGFR als durchschnittlich ist mit einem erhöhten KHK-Risiko und einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert.
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. [93]	Einleitung: 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. Zielsetzung: – Analyse des möglichen Zusammenhangs der Dynamik der eGFR-Verminderung mit der Inzidenz von Herzversagen, Myokardinfarkt, Schlaganfall und peripherer arterieller Erkrankung. Methodik/Design: – 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 – Schneller Abfall der $eGFR_{cysC}$ war definiert als >3 mL/min/1,73m^2 im Jahr Patienten//Fallzahl: – 4.380 Teilnehmer der Cardiovascular Health Study mit wiederholten Messungen von Kreatinin und Cystatin C.

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	Ergebnisse: – Bei 1.083 Patienten (24%) kam es zu einem schnellen Abfall der Nierenfunktion. Die Inzidenz für alle kardiovaskulären Ereignisse war bei diesen Patienten signifikant (p<0,001) 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). – Die Assoziation zwischen einem schnellen eGFR-Abfall und Herzversagen, Myokardinfarkt oder PAD war unabhängig davon, ob eine CKD vorlag oder nicht. Schlussfolgerungen: Eine abnehmende Nierenfunktion ist mit erhöhten Risiken für Herzversagen, Myokardinfarkt und periphere arterielle Erkrankungen verbunden.
Rifkin et al. Rapid kidney function decline and mortality risk in older adults. Arch Intern Med. 2008 Nov 10;168(20): 2212-8. [94]	Einleitung: 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. Zielsetzung: – Analyse des Zusammenhangs zwischen kardiovaskulären Ereignissen/Gesamtmortalität und eGFR (Kreatinin- und Cystatin C-basiert) – Vergleich des prädiktiven Werts der beiden eGFR-Berechnungen Methodik/Design: – 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 – Schneller Abfall der eGFR war definiert als >3 mL/min/1,73m^2 im Jahr Patienten//Fallzahl: – 4.380 Teilnehmer (65 Jahre und älter) Ergebnisse: – 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. Schlussfolgerungen: Ein schneller Abfall der eGFR ist bei älteren Patienten unabhängig von der Ausgangs-eGFR und anderen demografischen Variablen mit einem erhöhten Risiko für

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	kardiovaskuläre und Gesamtmortalität assoziiert.
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. [95]	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. Zielsetzung: – Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Risiko für ESRD und Proteinurie, eGFR und Hämatokrit über 25 Jahre Methodik/Design: – Retrospektive Analyse von Daten aus der Multiple Risk Factor Intervention Study – Primäres Outcome: ESRD (definiert als Hämodialyse, Peritonealdialyse oder Nierentransplantation) Patienten//Fallzahl: – 12.866 Männer ohne Nierenerkrankung mit erhöhtem kardialem Risiko (Einschluss 1973-1975; Follow-Up bis 1999) 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 ≥2+ (HR: 15,7 [95%-KI: 10,3 bis 23,9]) und eine eGFR <60 mL/min/1,73m^2 – In der bivariaten Analyse war das Risiko für eine ESRD bei Patienten mit einer eGFR <60 mL/min/1,73m^2 und einer Proteinurie von ≥2+ 41-fach erhöht – Es gab keine Assoziation zwischen Hämatokrit und ESRD – Weitere unabhängige Faktoren für eine ESRD waren Alter, Rauchen, Bluthochdruck, erniedrigtes HDL und Nüchternglukose Schlussfolgerungen: Bei Männern mittleren Alters mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, aber ohne manifeste kardiovaskuläre oder renale Erkrankung, waren eine eGFR <60 mL/min/1,73m^2 und Proteinurie (Nachweis via Dipstick) Prädiktoren für die spätere Entwicklung einer ESRD.
Gorodetskaya et al. Health-related quality of life and estimates of utility in chronic kidney disease. Kidney international. 2005 Dec;68(6):2801-8. [96]	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. Zielsetzung:

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	– Untersuchung der Lebensqualität von Personen mit verschiedenen Stadien einer CKD Methodik/Design: – Verwendete Tests: Time Trade-Off Fragebogen als strukturiertes Interview, Health Utilities Index -3, Kidney Disease Quality of Life Short Form 36 – Gepoolte Daten aus zwei Studien: – Querschnitt-Pilotprojekt in Vorbereitung der Teilnahme an einer Kohortenstudie (Chronic Renal Insufficiency Cohort) – Longitudinale Studie bei Patienten mit eGFR <30 mL/min/1,73m^2. Patienten//Fallzahl: – 205 Patienten, davon 115 in der longitudinalen Studie mit 2 bis 8 Befragungen innerhalb von 2 Jahren Ergebnisse: – 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^2 Verlust an eGFR). Schlussfolgerungen: 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.
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. [97]	Einleitung: 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. Zielsetzung: – Analyse der multivariablen Assoziation zwischen der eGFR und den Risiken für Tod, kardiovaskuläre Ereignisse und Hospitalisierungen. Methodik/Design: – Berechnung der longitudinalen GFR bei Erwachsenen in einem großen integrierten Versorgungssystem (Kaiser Permanente, Nordkalifornien), bei denen zwischen

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	1996 und 2000 das Serum-Kreatinin bestimmt wurde. Patienten//Fallzahl: – 1.120.295 Erwachsene Ergebnisse: – Innerhalb des medianen Follow-Up von 2,84 Jahren begannen 3.171 Teilnehmer mit einer Erhaltungsdialyse, 329 wurden nierentransplantiert. – 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^2, bei 1,8 [95%-KI: 1,7 bis 1,9] für eine eGFR von 30-44 mL/min/1,73m^2, bei 3,2 [95%-KI: 3,1 bis 3,4] für eine eGFR von 15-29 mL/min/1,73m^2 und bei 5,9 [95%-KI: 5,4 bis 6,5] bei einer eGFR <15 mL/min/1,73m^2. – 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]. Schlussfolgerungen: Zwischen einer verminderten eGFR und dem Risiko für Tod, kardiovaskuläre Ereignisse und Hospitalisierung bestand eine unabhängige graduelle Assoziation.
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. [98]	Einleitung: 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. Zielsetzung: – Untersuchung des Einflusses einer Nierenfunktionsstörung auf die Lebensqualität Methodik/Design: – Auswertung der SF-36 Daten der Australischen Studie zu Diabetes, Adipositas und Lebensqualität (eine zufällig ausgewählte repräsentative Stichprobe der Australischen Bevölkerung ≤25 Jahre) – Vergleich zwischen Patienten mit eGFR <60 und ≥60 mL/min/1,73m^2 Patienten/Fallzahl: – Daten von 10.525 Teilnehmern (93,6%) der Studie Ergebnisse: – Die Lebensqualität von Patienten mit Nierenfunktionsstörungen war in allen Punkten des SF-36 mit Ausnahme von Vitalität und psychischem Wohlbefinden eingeschränkt. – Nach Adjustierung für substantielle Komorbiditäten, die mit Nierenfunktionseinschränkungen einhergehen, waren die Scores in den Domänen

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität und emotionale Rollenfunktion signifikant vermindert. – Altersspezifische Unterschied gab es in den Domänen psychisches Wohlbefinden (bei jüngeren Patienten mehr beeinträchtigt) und körperliche Funktionsfähigkeit (bei älteren Patienten mehr beeinträchtigt). – Geschlechtsspezifische Unterschiede gab es nicht. 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.
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. [99]	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. Zielsetzung: – Übersicht zu CKD als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen Methodik/Design: – Wissenschaftliche Stellungnahme Patienten/Fallzahl: – keine 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. Schlussfolgerungen: Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder mit einem Risiko für kardiovaskulären Erkrankungen sollten routinemäßig Bestimmungen von eGFR und UACR oder UPCR durchgeführt werden.
ACR=Albumin/Kreatinin Ratio, AKI=Akute Nierenverletzung, CKD=Chronische Nierenerkrankung, CKD EPI=Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, eGFR=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, (e)GFR_{CG}=(Geschätzte) Glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault (Kreatinin-Clearance), $eGFR_{cysC}$=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, HR=Hazard Ratio, KHK=Koronare Herzkrankheit, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, PAD=Periphere arterielle Erkrankung, SF-36=Short Form 36 Gesundheitsfragebogen, TDF=Tenofovirdisoproxil, UACR=Albumin/Kreatinin-Ratio im Urin, UPCR=Protein/Kreatinin-Ratio im Urin	

Veränderungen der Knochendichte/Frakturen

Rationale für die Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Behandlung mit NA 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 BMD eine Rolle. Eine verstärkte Verminderung dieser wurde unter Behandlung mit TDF beobachtet [73]. Aktuelle Daten legen die Vermutung nahe, dass ein Zusammenhang zwischen niedrigem BMD und Nierenstatus besteht [30, 77].

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 436):

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 Frakturneigung 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 436), gegebenenfalls Nachweis einer Osteoporose-typischen gestörten Knochenstruktur; andere Ursachen für Fraktur oder verminderte Knochendichte müssen ausgeschlossen sein [100].

Grad 0	Osteopenie	Knochenmineralgehalt vermindert (T-Score: –1 bis –2,5), keine Frakturen
Grad 1	Osteoporose	Knochenmineralgehalt vermindert (T-Score: <–2,5), keine Frakturen
Grad 2	Manifeste Osteoporose	Knochenmineralgehalt vermindert (T-Score: <–2,5), 1 bis 3 Wirbelkörperfrakturen
Grad 3	Fortgeschrittene Osteoporose	Knochenmineralgehalt vermindert (T-Score: <–2,5), multiple Wirbelkörperfrakturen, oft auch extraspinale Frakturen

Abbildung 436: Definition der Osteoporose (nach WHO)
Quelle: Ringe et al. 2008, [100].
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 [101]. 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 [102-105].

Der Knochenstoffwechsel, respektive die BMD, ist insbesondere bei chronisch HBV-Erkrankten relevant, da diese Patienten eine erniedrigte BMD aufweisen [30, 106]. 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) [106, 107]. Eine Studie mit kleiner Fallzahl zeigte, dass die reduzierte BMD auch in Patienten ohne Zirrhose auftritt, allerdings korreliert diese mit dem Fibrose-Stadium [106]. 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, CHB-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 [30].

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 CHB-Patienten unter TDF eine verringerte BMD aufweisen [108]. 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 [108]. 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 [109].

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 [22, 23]. 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) [32].

Vor diesem Hintergrund wird die Knochendichte in der Hüfte und in der Wirbelsäule insbesondere in der Indikation HBV und unter oraler antiviraler Therapie als relevanter Surrogatparameter erachtet.

Surrogatendpunkte für Veränderungen der Knochendichte/Frakturen

- Knochendichte in der Hüfte
- 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 4-150 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 4-150: 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[108]	Einleitung: TDF zählt zur dritten Generation der NA und wird in der Erstlinientherapie zur Behandlung chronisch erkrankter Hepatitis-B-Patienten empfohlen. In der Indikation HIV wird TDF ebenfalls eingesetzt. Hier existieren Daten zum Verlust der BMD unter TDF, welche mittels DEXA analysiert wurden. Zielsetzung: – Neben dem Einfluss der TDF-Therapie auf die BMD soll die Zuverlässigkeit des FRAX, ein Internet-basiertes Tool, als Alternative zu DEXA in der klinischen Praxis zur Identifizierung des Frakturrisikos chronischer HBV-Erkrankter evaluiert werden. Methodik/Design: – Patienten, welche mindestens zwölf Monate TDF erhielten und die DEXA durchführten, wurden in die Analyse eingeschlossen. – Die Kontrollgruppe bestand aus Patienten die bisher kein TDF erhalten hatten, jedoch für eine Therapie mit TDF in Frage kommen würden. DEXA wurde

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	ebenfalls durchgeführt. – 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. Patienten/Fallzahl: – 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. – Für die Berechnung der BMD werden die gemessenen g/cm^2, 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. – 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. Ergebnisse: – TDF war mit einem niedrigeren T Score der Hüfte (P=.02) assoziiert. Univariate und multivariate Analysen zeigten, dass fortgeschrittenes Alter, Rauchen, niedriger Body Mass Index und Exposition TDF unabhängige Prädiktoren einer niedrigen Knochenmineraldichte sind. – 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, P < .001). Schlussfolgerungen: 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.
Bagger et al. The long-term predictive value of bone mineral density measure-ments for fracture risk is independent of the site of measurement and the age at diagnosis: results from the	Einleitung: 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.

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
Prospective Epidemiological Risk Factors study. Osteoporos Int 2006;17: 471–477. [110]	Zielsetzung: – Untersuchung des prädiktiven Werts einer Messung der Knochendichte an Unterarm, Wirbelsäule und Hüfte zu Baseline für das Frakturrisiko – Untersuchung des Effekts des Alters auf den prädiktiven Wert Methodik/Design: – Populations-basierte Kohorte aus Dänemark Patienten//Fallzahl: – 5.564 postmenopausale Frauen (mittleres Alter zu Baseline: 63,7 Jahre; Follow-Up: 7,3 Jahre); rekrutiert zwischen 1977 und 1997 Ergebnisse: – Bei 17,6% der Frauen war es im Verlauf des Follow-Up zu einer Wirbelfraktur gekommen, bei 14,2% zu einer anderen Fraktur – Das absolute Risiko/1.000 Patientenjahre stieg für osteoporotische Frakturen mit sinkender Knochendichte (unabhängig vom Ort der Messung) und ebenso mit steigendem Alter signifikant an Schlussfolgerungen: 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.
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. [111]	Einleitung: 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. Zielsetzung: – Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Knochendichte im proximalen Femur und der Lendenwirbelsäule und dem Risiko einer Nichtwirbelfraktur. Methodik/Design: – Prospektive Studie mit Männern ≥65 Jahre in verschiedenen US-amerikanischen Gemeinden – Vergleich mit einer vergleichbaren Kohorte von Frauen ≥65 Jahre Patienten/Fallzahl: – 5.995 Männer, 7.871 Frauen in der Vergleichsgruppe Ergebnisse: – Innerhalb des Follow-Up von 4,4 Jahren kam es zu 317 validierten

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	Nichtwirbelbrüchen (59 in der Hüfte) bei Männern und zu 1.169 Nichtwirbelbrüchen (davon 208 in der Hüfte) bei den Frauen – 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. 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.
Eklund et al. Bone mass, size and previous fractures as predictors of prospective fractures in an osteoporotic referral population. Bone 2009;45: 808–813. [112]	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. 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. 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 Methodik/Design: – Analyse der Daten einer Schwedischen Kohorte osteoporotischer Patienten Patienten/Fallzahl: – 5.701 Frauen und 1.376 Männer (38.084 Patientenjahre, mittleres Follow-Up 5,4 Jahre) 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. Schlussfolgerungen: In einer großen osteoporotischen Population konnte gezeigt werden, dass Alter,

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	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.
Marshall et al. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ 1996;312:1254-59. [113]	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. Zielsetzung: – Klärung der Frage, ob eine Messung der Knochendichte bei Frauen in der Lage ist, zukünftige Frakturen vorherzusagen. 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. Patienten/Fallzahl: – 11 unabhängige Studienpopulationen mit rund 90.000 Personenjahren Beobachtungszeit und mehr als 2.000 Frakturen. 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 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.
Nguyen et al. Risk Factors for Fracture in Nonosteoporotic Men and Women. J Clin Endocrinol	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.

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
Metab 2007;92: 955–962. [114]	Zielsetzung: – Analyse des Zusammenhangs zwischen Risikofaktoren, die mit einem Sturz zusammenhängen, und dem Frakturrisiko bei Männern und Frauen ohne Osteoporose. Methodik/Design: – Substudie einer laufenden prospektiven populationsbasierten Kohortenstudie (Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study) in Dubbo, Australien – Erfasste Risikofaktoren: Knochendichte-Messung am Oberschenkelhals bei Baseline, Stürze in der Vorgeschichte, Haltungsstabilität und Stärke des Quadriceps – Prospektive Identifizierung der atraumatischen Frakturen durch den Bericht des Radiologen Patienten/Fallzahl: – 924 Frauen und 723 Männer ≥60 Jahre ohne Osteoporose (t-Score >2,5) bei Baseline Ergebnisse: – Das Follow-Up betrug bis zu 15 Jahre, innerhalb dieses Zeitraums kam es bei 221 Frauen und 105 Männern zu einer Fraktur. – 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 – Bei Männern wurden als unabhängige Risikofaktoren Alter/SD, Haltungsschwankungen/SD, Knochendichte am Oberschenkelhals/SD und Stürze innerhalb der vorhergehenden 12 Monate identifiziert – Die Exposition gegenüber einem dieser Risikofaktoren konnte 49% (Frauen) bzw. 39% (Männer) der Frakturen in dieser Population erklären. Schlussfolgerungen: 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.
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. [115]	Einleitung: 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. Zielsetzung: – Analyse weiterer möglicher Risikofaktoren für inzidente Wirbelfrakturen bei älteren Patienten. Methodik/Design: – Analyse auf Basis einer großen prospektiven, populationsbasierten Kohortenstudie

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	mit Teilnehmern ≥55 Jahren in Rotterdam – Scoring von Röntgenbildern der Wirbelsäule (McCloskey-Kanis Methode); Vergleich der Röntgenbilder von Baseline mit denen bei Auftreten einer Wirbelfraktur Patienten/Fallzahl: – Teilnehmer mit Röntgenbildern der Wirbelsäule zu Baseline und rund 6,3 Jahre später Ergebnisse: – Geringe Knochendichte und prävalente Wirbelfrakturen sind bei Männern und Frauen starke Risikofaktoren für inzidente Wirbelfrakturen – Bei Frauen waren darüber hinaus Alter, Menopause ≤45 Jahre, Rauchen und Nutzung einer Gehhilfe unabhängige Risikofaktoren – Bei Männern waren lediglich Nichtwirbelkörperfrakturen in der Vorgeschichte ein zusätzlicher unabhängiger Risikofaktor Schlussfolgerungen: 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.
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=Tenofovirdisoproxil, WHO=World Health Organization	

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 HBeAg-Negative, Chronic Hepatitis B

Quellen:

- Studienbericht [60]
- Registereinträge [39-43]
- Publikationen [44-48]
- Zusatzdokumente [116, 117]

GS-US-320-0108 China-Kohorte

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

Quellen:

- Studienbericht [61]
- Registereinträge [49, 50]
- Zusatzdokumente [118-120]

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 [62]
- Registereinträge [51-55]
- Publikationen [46-48, 56, 57]
- Zusatzdokumente [121, 122]

GS-US-320-0110 China-Kohorte

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 [63]
- Registereinträge [58, 59]
- Zusatzdokumente [123-125]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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: März 2018.
[2] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-016. Tenofoviralafenamid zur Behandlung der chronischen Hepatitis B. 26. April 2018.
[3] 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.
[4] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des G-BA. Zuletzt geändert am 16. März 2018, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 04.07.2018 B1. In Kraft getreten am: 5. Juli 2018.
[5] 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. Krefeld: Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie 2015.
[6] 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.
[7] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 5.0. 2017.
[8] 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.
[9] Andersson KL, Chung RT. Monitoring during and after antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl):S166-73.
[10] 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.
[11] World Health Organization (WHO). Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. 2015.
[12] Tang CM, Yau TO, Yu J. Management of chronic hepatitis B infection: current treatment guidelines, challenges, and new developments. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6262-78.
[13] European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;62(2):370-98.
[14] Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-99.
[15] 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;295(1):65-73.
[16] 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;130(3):678-86.
[17] 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;37(6):1309-19.
[18] Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016;63(1):261-83.
[19] 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. *Dig Dis Sci*. 2016.
[20] 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.
[21] Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2002;347(3):168-74.
[22] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation. Viread® 33 mg/g Granulat (Tenofovirdisoproxil). Stand: April 2017.
[23] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation. Viread® 245 mg Filmtabletten. Stand: April 2017.
[24] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation. Hepsera® 10 mg Tabletten. Stand: März 2014.
[25] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12. Epub 2009/05/06.
[26] 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;375(9731):2073-81. Epub 2010/05/21.
[27] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Belatacept – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 330. 13. Oktober 2015.
[28] Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(5):713-35. Epub 2014/03/22.
[29] Gravemann S, Brinkkoetter PT, Vehreschild JJ, Franke B, Ehren K, Bunemann E, et al. Low-grade proteinuria is highly prevalent in HIV-positive patients on antiretroviral treatment. *AIDS*. 2014;28(12):1783-9. Epub 2014/05/21.
[30] 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. *J Hepatol*. 2014;61(2):210-8.
[31] Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgrad Med J*. 2007;83(982):509-17. Epub 2007/08/07.
[32] Dachverband Osteologie e.V. Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. DVO Leitlinie Osteoporose 2014. Kurzfassung und Langfassung. 2014.
[33] Bartl R. Knochendichtemessung. 2018. Verfügbar unter: http://www.osd-ev.org/osteoporose/knochendichtemessung/index.php. [Zugriffsdatum: 22.05.2018].
[34] Wright TL. Introduction to chronic hepatitis B infection. *Am J Gastroenterol*. 2006;101 Suppl 1:S1-6. Epub 2006/02/02.

[35] Krueger KP, Berger BA, Felkey B. Medication adherence and persistence: a comprehensive review. *Adv Ther*. 2005;22(4):313-56.
[36] Lieveld FI, van Vlerken LG, Siersema PD, van Erpecum KJ. Patient adherence to antiviral treatment for chronic hepatitis B and C: a systematic review. *Ann Hepatol*. 2013;12(3):380-91.
[37] Zoulim F, Durantel D. Antiviral therapies and prospects for a cure of chronic hepatitis B. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(4).
[38] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60. Epub 2003/09/06.
[39] ClinicalTrials.gov. NCT01940341 - Titel: Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Negative Hepatitis B. 2018. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940341. [Zugriffsdatum: 17.07.2018].
[40] 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. 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000626-63. [Zugriffsdatum: 17.07.2018].
[41] ICTRP. NCT01940341 - Titel: Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Negative Hepatitis B. 2018. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940341. [Zugriffsdatum: 24.07.2018].
[42] 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. 2018. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/01/004317. [Zugriffsdatum: 17.07.2018].
[43] 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. 0000. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=10&docId=2&_changebranch=true. [Zugriffsdatum: 17.07.2018].
[44] 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.
[45] Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HL, Chuang WL, 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.[Erratum appears in Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016 Nov;1(3):e2; PMID: 28404100]. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2016;1(3):196-206.
[46] Buti M, Riveiro-Barciela M, Esteban R. Tenofovir Alafenamide Fumarate: A New Tenofovir Prodrug for the Treatment of Chronic Hepatitis B Infection. *J Infect Dis*. 2017;216(suppl_8):S792-S6.
[47] Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, Lim YS, Fung S, Marcellin P, et al. 96weeks

treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2018;68(4):672-81.

[48] Seto WK, Asahina Y, Brown TT, Peng CY, Stanciu C, Abdurakhmanov D, et al. Improved Bone Safety of Tenofovir Alafenamide Compared to Tenofovir Disoproxil Fumarate Over 2 Years in Patients With Chronic HBV Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;19:19.

[49] ClinicalTrials.gov. NCT02836236 - Titel: Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Negative Hepatitis B (China). 2018. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02836236?term=NCT02836236&rank=1. [Zugriffsdatum: 17.07.2018].

[50] ICTRP. NCT02836236 - Titel: Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Negative Hepatitis B (China). 2018. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02836236. [Zugriffsdatum: 17.07.2018].

[51] ClinicalTrials.gov. NCT01940471 - Titel: Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Positive Hepatitis B. 2018. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940471. [Zugriffsdatum: 17.07.2018].

[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. 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000636-10. [Zugriffsdatum: 17.07.2018].

[53] ICTRP. NCT01940471 - Titel: Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Positive Hepatitis B. 2018. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940471. [Zugriffsdatum: 17.07.2018].

[54] ICTRP. CTRI-2014-01-004329 - 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-Positive, Chronic Hepatitis B. 2018. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/01/004329. [Zugriffsdatum: 17.07.2018].

[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. 0000. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=10&docId=1&_changebranch=true. [Zugriffsdatum: 17.07.2018].

[56] 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.

[57] Chan HL, Fung S, Seto WK, Chuang WL, Chen CY, 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.[Erratum appears in Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016 Nov;1(3):e2;

PMID: 28404099]. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2016;1(3):185-95.
[58] ClinicalTrials.gov. NCT02836249 - Titel: Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Positive Hepatitis B (China). 2018. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02836249?term=NCT02836249&rank=1. [Zugriffsdatum: 17.07.2018].
[59] ICTRP. NCT02836249 - Titel: Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Positive Hepatitis B (China). 2018. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02836249. [Zugriffsdatum: 17.07.2018].
[60] 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 96 Clinical Study Report. GS-US-320-0108. Report Date: 3 January 2017.
[61] 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 China-Specific Clinical Study Report. GS-US-320-0108. Report Date: 30 Juni 2017.
[62] 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 Positive, Chronic Hepatitis B - Interim Week 96 Clinical Study Report. GS-US-320-0110. Report Date: 2 February 2017.
[63] 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-Positive, Chronic Hepatitis B - Interim Week 48 China-Specific Clinical Study Report. GS-US-320-0110. Report Date: 07 Juni 2017.
[64] Müller C. Therapie der chronischen Hepatitis B: Resistenzmechanismen gegen Hemmer der HBV-Polymerase. *J Gastroenterol Hepatol Erkr*. 2009;7(4):7-10.
[65] Tong S, Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *J Hepatol*. 2016;64(1 Suppl):S4-S16.
[66] Buti M, Riveiro-Barciela M, Esteban R. Long-term safety and efficacy of nucleo(t)side analogue therapy in hepatitis B. *Liver Int*. 2018;38 Suppl 1:84-9.
[67] Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0 - HBV nach Alter und Geschlecht 2001 bis 2017. 2018. Verfügbar unter: https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx. [Zugriffsdatum: 04.07.2018].
[68] 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]. *Z Gastroenterol*. 2012;50(1):22-9.
[69] Poethko-Muller 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;56(5-6):707-15.
[70] 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;50(3):727-34.

[71] Lai KN, Li PK, Lui SF, Au TC, Tam JS, Tong KL, et al. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *N Engl J Med*. 1991;324(21):1457-63.

[72] Fabrizi F, Messa P, Martin P. Hepatitis B virus infection and the dialysis patient. *Semin Dial*. 2008;21(5):440-6.

[73] 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,.

[74] Lai KN, Lai FM. Clinical features and the natural course of hepatitis B virus-related glomerulopathy in adults. *Kidney Int Suppl*. 1991;35:S40-5.

[75] Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney Int*. 1990;37(2):663-76.

[76] 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).

[77] 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.

[78] 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 Int*. 2015;35(1):148-55.

[79] 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;381(9865):468-75.

[80] Wong VW, Chan HL. Chronic hepatitis B: a treatment update. *Semin Liver Dis*. 2013;33(2):122-9.

[81] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41. Epub 1976/01/01.

[82] 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. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(4):591-601. Epub 2015/05/07.

[83] 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. *Med Arch*. 2014;68(3):159-62.

[84] 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;311(24):2518-31. Epub 2014/06/04.

[85] 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. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(6):848-59. Epub 2014/12/03.

[86] 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. *Am J Nephrol*. 2012;36(1):41-9. Epub 2012/06/16.

[87] 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 Int*. 2011;79(12):1331-40. Epub 2011/02/04.

[88] 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 Int*. 2011;80(1):93-104. Epub 2011/02/04.

[89] Perkins RM, Bucaloiu ID, Kirchner HL, Ashouian N, Hartle JE, Yahya T. GFR decline and mortality risk among patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(8):1879-86. Epub 2011/06/21.

[90] 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 Int*. 2011;79(12):1341-52. Epub 2011/02/11.

[91] Al-Aly Z, Zeringue A, Fu J, Rauchman MI, McDonald JR, El-Achkar TM, et al. Rate of kidney function decline associates with mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(11):1961-9. Epub 2010/10/16.

[92] Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Franceschini N, Astor BC, Coresh J. Change in estimated GFR associates with coronary heart disease and mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(12):2617-24. Epub 2009/11/07.

[93] 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. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(12):2625-30. Epub 2009/11/07.

[94] Rifkin DE, Shlipak MG, Katz R, Fried LF, Siscovick D, Chonchol M, et al. Rapid kidney function decline and mortality risk in older adults. *Arch Intern Med*. 2008;168(20):2212-8. Epub 2008/11/13.

[95] 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. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(5):1444-52. Epub 2006/04/14.

[96] 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 Int*. 2005;68(6):2801-8. Epub 2005/12/01.

[97] Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-305. Epub 2004/09/24.

[98] 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. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(3):596-604. Epub 2003/03/04.

[99] Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton 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;42(5):1050-65. Epub 2003/11/08.

[100] Ringe JD, Dreher R, Genth E. Qualitätssicherung in der Rheumatologie. 3.35 Osteoporose. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. Kommission für

Qualitätssicherung; 2008.
[101] Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(10). Epub 2014/09/04.
[102] 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. *J Bone Miner Res*. 2011;26(11):2702-9. Epub 2011/08/13.
[103] 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. *Am J Cardiol*. 2012;110(8):1138-42. Epub 2012/07/06.
[104] Sennerby U, Melhus H, Gedeborg R, Byberg L, Garmo H, Ahlbom A, et al. Cardiovascular diseases and risk of hip fracture. *JAMA*. 2009;302(15):1666-73. Epub 2009/10/22.
[105] Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, Geiger MJ, McNabb MA, Cummings SR. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2005;20(11):1912-20. Epub 2005/10/20.
[106] 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 J Gastroenterol*. 2005;11(12):1843-7.
[107] 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. *J Clin Invest*. 2002;110(6):771-81.
[108] 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? *J Infect Dis*. 2015;211(3):374-82.
[109] 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;146(4):980-8.
[110] 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. *Osteoporos Int*. 2006;17(3):471-7.
[111] 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. *J Bone Miner Res*. 2006;21(10):1550-6.
[112] 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;45(4):808-13.
[113] Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996;312(7041):1254-9.
[114] Nguyen ND, Eisman JA, Center JR, Nguyen TV. Risk factors for fracture in nonosteoporotic men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):955-62.
[115] 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. *J Bone Miner Res*. 2004;19(7):1172-80.

[116] Gilead Sciences Inc. Study GS-US-320-0108 (Week 96 Analysis). Zusatzdokumente - Gesamtpopulation. 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. 2018.
[117] Gilead Sciences Inc. Study GS-US-320-0108 (Week 96 Analysis). Zusatzdokumente - Subgruppen. 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. 2018.
[118] Gilead Sciences Inc. Study GS-US-320-0108-C (Week 96 Analysis). Zusatzdokumente - Gesamtpopulation. 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 (China). 2018.
[119] Gilead Sciences Inc. Study GS-US-320-0108-C (Week 96 Analysis). Zusatzdokumente - Subgruppen. 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 (China). 2018.
[120] Gilead Sciences Inc. Study GS-US-320-0108-C (Week 48 Analysis). Zusatzdokumente - Gesamtpopulation. 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 (China). 2018.
[121] Gilead Sciences Inc. Study GS-US-320-0110 (Week 96 Analysis). Zusatzdokumente - Gesamtpopulation. 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. 2018.
[122] Gilead Sciences Inc. Study GS-US-320-0110 (Week 96 Analysis). Zusatzdokumente - Subgruppen. 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. 2018.
[123] Gilead Sciences Inc. Study GS-US-320-0110-C (Week 96 Analysis). Zusatzdokumente - Gesamtpopulation. 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 (China). 2018.
[124] Gilead Sciences Inc. Study GS-US-320-0110-C (Week 96 Analysis). Zusatzdokumente - Subgruppen. 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 (China). 2018.
[125] Gilead Sciences Inc. Study GS-US-320-0110-C (Week 48 Analysis). Zusatzdokumente - Gesamtpopulation. 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 (China). 2018.

[126] 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. *J Med Libr Assoc*. 2006;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):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[24]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
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

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

[24] 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.

Datenbankname	EMBASE Classic+EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	17. Juli 2018
Zeitsegment	1947 bis 2018, 16. Juli
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [126]

Tabelle 4-151: Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 16. Juli 2018

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp hepatitis B virus/ or exp hepatitis B/ or hepatitis b*.mp.	151.936
2	hbv*.mp.	61.162
3	1 or 2	158.661
4	exp tenofovir alafenamide/ or tenofovir* alafenamid*.mp.	752
5	(GS-7340* or GS7340* or TAF* or Vemlidy*).mp.	8.163
6	379270-37-8.rn.	487
7	4 or 5 or 6	8.562
8	3 and 7	258
9	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	1.584.737
10	8 and 9	72

Datenbankname	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Ovid MEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	17. Juli 2018
Zeitsegment	1946 bis 2018, 16. Juli
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [126]

Tabelle 4-152: 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: 16. Juli 2018

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp hepatitis B virus/ or exp hepatitis B/ or hepatitis b*.mp.	93.946
2	hbv*.mp.	38.283
3	1 or 2	96.834
4	tenofovir* alafenamid*.mp.	213
5	(GS-7340* or GS7340* or TAF* or Vemlidy*).mp.	5.884
6	379270-37-8.mp. or 379270-37-8.rn.	0
7	4 or 5 or 6	5.950
8	3 and 7	65
9	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	805.391
10	8 and 9	15

Datenbankname	Cochrane EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	17. Juli 2018
Zeitsegment	Juni 2018
Suchfilter	kein Filter

Tabelle 4-153: Ovid: Suchstrategie Cochrane Juni 2018: Suche am 17. Juli 2018

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp hepatitis B/ or hepatitis b*.mp. or exp hepatitis B virus/	6.899
2	hbv*.mp.	3.221
3	1 or 2	7.224
4	tenofovir* alafenamid*.mp.	208
5	(GS-7340* or GS7340* or TAF* or Vemlidy*).mp.	460
6	379270-37-8.mp.	0
7	4 or 5 or 6	503
8	3 and 7	81

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 und 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), 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:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	17. Juli 2018
Suchstrategie	hepatitis b OR hbv [Condition] AND tenofovir alafenamide OR TAF [Intervention]
Treffer	23

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	17. Juli 2018
Suchstrategie	("tenofovir alafenamide" OR TAF OR "379270- 37- 8" OR "GS - 7340") AND ("hepatitis b" OR hbv)
Treffer	6

Studienregister	WHO-ICTRP (Standard-Suche)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	17. Juli 2018
Suchstrategie	tenofovir alafenamide OR TAF OR Vemlidy OR GS-7340
Treffer	150

Aus anhand der Suchstrategie nicht nachvollziehbaren Gründen wurde mit der Standard-Suche des WHO-ICTRP ein Studieneintrag einer der Studien des pharmazeutischen Unternehmers nicht identifiziert. Hierbei handelt es sich um die Studie GS108 (Main ID: NCT01940341, Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Negative Hepatitis B). Diese Studie wurde zwar bereits in allen anderen Studienregistern sowie im ICTRP als Eintrag des CTRI identifiziert, trotzdem wurde – um eine vollständige Suche sicherzustellen – zusätzlich eine Advanced-Suche im WHO-ICTRP durchgeführt:

Studienregister	WHO-ICTRP (Advanced-Suche)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	24. Juli 2018
Suchstrategie	hepatitis b OR hbv [Condition] tenofovir alafenamide OR TAF OR Vemlidy OR GS-7340 [Intervention]
Treffer	53

Studienregister PharmNet.Bund

Internetadresse http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html

Datum der Suche 17. Juli 2018

Suchstrategie

Suche nach:	?tenofovir alafenamid?	in	Active substance
ODER	?tenofovir alafenamid?	in	Product name/code
ODER	?tenofovir alafenamid?	in	Textfelder
ODER	?TAF?	in	Active substance
ODER	?TAF?	in	Product name/code
ODER	?GS-7340?	in	Product name/code
ODER	?Vemlidy?	in	Product name/code
ODER	379270-37-8	in	CAS-number
UND	?hepatitis b?	in	Medical condition

Treffer 2

Studienregister PharmNet.Bund

Internetadresse http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html

Datum der Suche 17. Juli 2018

Suchstrategie

Suche nach:	?tenofovir alafenamid?	in	Active substance
UND	?tenofovir alafenamid?	in	Product name/code
UND	?tenofovir alafenamid?	in	Textfelder
UND	?TAF?	in	Active substance
UND	?TAF?	in	Product name/code
UND	?GS-7340?	in	Product name/code
UND	?Vemlidy?	in	Product name/code
UND	379270-37-8	in	CAS-number
UND	?hbv?	in	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 und 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 und 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 4-154: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Erwachsene Patienten

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1-1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1-1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-7
Clinicaltrials.gov	23	19 (Laufende Nr. 1-19)	4
EU-CTR	6	4 (Laufende Nr. 20-23)	2
WHO-ICTRP (Standard-Suche)	150	145 (Laufende Nr. 24-168)	5
WHO-ICTRP (Advanced-Suche)	53	47 (Laufende Nr. 169-215)	6
PharmNet.Bund	2	0	2
Summe	Σ=234	Σ=215	Σ=19

Tabelle 4-155: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Erwachsene Patienten

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT02071082	Efficacy and Safety of E/C/F/TAF (Genvoya®) in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071082	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(2)	NCT02296853	Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide in Adults With Normal Hepatic Function and Severe Hepatic Impairment. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296853	A6 Studiendauer zu kurz
(3)	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. 2018 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02862548	A7 Keine Ergebnisse
(4)	NCT02932150	Tenofovir Alafenamide (TAF) in Children and Adolescents With Chronic Hepatitis B Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02932150	A7 Keine Ergebnisse
(5)	NCT02957994	TAF Switch Study in Hepatitis B Monoinfection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957994	A5 Falsches Studiendesign
(6)	NCT02979613	Efficacy and Safety of Switching From TDF to TAF in Adults With Chronic Hepatitis B Who Are Virologically Suppressed. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02979613	A7 Keine Ergebnisse
(7)	NCT02995252	The HOPE Study: Characterizing Patients With Hepatitis B and C. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02995252	A5 Falsches Studiendesign
(8)	NCT03115736	TAF for HIV-HBV With Renal Dysfunction. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115736	A5 Falsches Studiendesign
(9)	NCT03180619	Safety and Efficacy of Switching to Tenofovir Alafenamide (TAF) From Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) and/or Other Oral Antiviral Treatment (OAV). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03180619	A5 Falsches Studiendesign
(10)	NCT03241641	Switching From TDF to TAF vs. Maintaining TDF in Chronic Hepatitis B With Resistance to Adefovir or Entecavir.. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241641	A7 Keine Ergebnisse
(11)	NCT03356834	Change of Renal Function and Bone Mineral Density in CHB Patients Switch From TDF to TAF vs. Maintaining TDF. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356834	A5 Falsches Studiendesign
(12)	NCT03425994	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide as Maintenance Treatment for HIV/HBV-coinfection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425994	A5 Falsches Studiendesign
(13)	NCT03434353	Study to Evaluate the Antiviral Activity of Inarigivir (GS-9992) Plus Tenofovir Alafenamide (TAF) for 12 Weeks in Adults With Chronic Hepatitis B (CHB). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03434353	A7 Keine Ergebnisse

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(14)	NCT03471624	Treatment Outcomes in Chronic Hepatitis B Patients on Sequential Therapy With Tenofovir Alafenamide (TAF). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03471624	A5 Falsches Studiendesign
(15)	NCT03489239	Entecavir to TAF Switch. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03489239	A5 Falsches Studiendesign
(16)	NCT03547908	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment Naive, HIV-1 and Hepatitis B Co-Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03547908	A2 Falsche Intervention
(17)	NCT03559790	Treatment Efficacy and Safety of TDF-TAF Switch Study in South Korea. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559790	A7 Keine Ergebnisse
(18)	NCT03566030	Switching From Tenofovir Disoproxi Fumarate to Tenofovir Alafenamide in Chronic Hepatitis B Patients With Antiviral Resistance. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03566030	A5 Falsches Studiendesign
(19)	NCT03576066	A Study Evaluating ABI-H0731 as Adjunctive Therapy in HBeAg-positive Patients With Chronic Hepatitis B. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03576066	A6 Studiendauer zu kurz
EU-CTR			
(20)	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: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002673-11	A1 Falsche Population
(21)	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: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004243-39	A1 Falsche Population
(22)	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: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000785-37	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(23)	2016-003632-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Switching from Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD to Tenofovir Alafenamide (TAF) 25mg QD in Subjects with.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003632-20	A7 Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
WHO-ICTRP (Standard-Suche)			
(24)	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: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611001206910	A6 Studiendauer zu kurz
(25)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000898459	A7 Keine Ergebnisse
(26)	ChiCTR1800014408	The Early Diagnostic Value of Insulin-like Growth Factor Binding Protein 7 on Acute Renal Injury Induced by Sepsis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800014408	A1 Falsche Population
(27)	ChiCTR-IIR-17013163	An open label, randomized, single-dose, two-period, two-sequence, crossover pivotal study to assess the bioequivalence of tenofovir alafenamide semi-fumarate tablets 25mg in healthy adult subjects under fasting/ Fed condition. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IIR-17013163	A1 Falsche Population
(28)	CTRI/2017/09/009945	Evaluating the movement of drug within the body, Safety and antiviral efficacy of Tenofovir Alafenamide in teenager Patients With Chronic Hepatitis B Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/09/009945	A7 Keine Ergebnisse
(29)	CTRI/2018/06/014520	IMPAACT 2010, VESTED, Evaluating the Efficacy and Safety of Dolutegravir-Containing Versus Efavirenz-Containing Antiretroviral Therapy Regimens in HIV-1-Infected Pregnant Women and Their Infants. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014520	A2 Falsche Intervention
(30)	DRKS00005062	Prospective observational study for the evaluation of new biomarkers in urine for acute kidney injury after cardiac surgery. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005062	A5 Falsches Studiendesign

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(31)	DRKS00006487	A Phase 3 Open-label Safety Study of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1 Positive Patients With Mild to Moderate Renal Impairment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006487	A1 Falsche Population
(32)	DRKS00013757	G1-cellcycle Arrest biomarker IGFBP-7 and TIMP-2 as predictors for an Extended postoperative ICU (Intensive Care Unit) stay following vascular surgery at the abdominal aorta. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00013757	A1 Falsche Population
(33)	EUCTR2004-000644-25-IT	A Phase III, Open-Label, Multi-Center Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Insulin-Like Growth Factor I/ Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 (rhIGF-I/ rhIGFBP-3), administered for 12 Months in Children and Adolescents with Growth Hormone Insensitive Syndrome (GHIS) such a Laron Syndrome. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000644-25-IT	A1 Falsche Population
(34)	EUCTR2004-000644-25-SK	A Phase II/III, Open-Label, Multi-Center Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Insulin-Like Growth Factor I/ Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 (rhIGF-I/rhIGFBP-3), Administered for 12 Months in Children and Adolescents with Growth Hormone Insensitivity Syndrome (GHIS) such as Laron Syndrome. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000644-25-SK	A1 Falsche Population
(35)	EUCTR2013-002830-19-DE	A clinical research study involving an experimental drug named Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide Single Tablet Regimen and Tenofovir Alafenamide Single Agent. This study evaluates if TAF SA is effective against HIV-1 infected subjects when added to subject's current antiretroviral regimen that is no longer effective to treat HIV-1 and if subjects can safely switch to E/C/F/TAF STR plus atazanavir without increasing the amount of virus in their blood. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002830-19-DE	A1 Falsche Population
(36)	EUCTR2013-005138-39-BE	A study to see if HIV-1 positive subjects currently taking an anti-retroviral (ARV) regimen consisting of Truvada®, can safely switch to F/TAF without increasing the amount of HIV-1 in their blood. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005138-39-BE	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(37)	EUCTR2014-001193-34-ES	COMPARISON OF TWO ANTIRETROVIRAL ALTERNATIVE COMBINATIONS IN HIV-1 POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS: TENOFOVIR+EMTRICITABINE (TRUVADA®) + LOPINAVIR/RITONAVIR (KALETRA®) VS TENOFOVIR+EMTRICITABINA+ COBICISTAT + ELVITEGRAVIR (STRIBILD®). A PROSPECTIVE RANDOMIZED OPEN-LABEL STUDY. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001193-34-ES	A2 Falsche Intervention
(38)	EUCTR2014-003052-31-BE	Study to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Regimen Versus Boosted Protease Inhibitor (bPI) Along With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/TDF) Regimen in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003052-31-BE	A1 Falsche Population
(39)	EUCTR2015-000360-34-DE	DUALIS A prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir + Dolutegravir when switching from standard of care ART in HIV-patients with sustained virological suppression. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000360-34-DE	A1 Falsche Population
(40)	EUCTR2015-002710-74-ES	A study to test the safety, tolerability and how well viral suppression is maintained of switching to elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) fixed dose combination (FDC) in HIV-1 infected subjects who are virologically suppressed and harbor the archived isolated NRTI resistance mutation M184V/M184I. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002710-74-ES	A1 Falsche Population
(41)	EUCTR2015-002711-15-GB	A study to test the safety, tolerability and ability to maintain HIV suppression of of switching from a current regimen consisting of abacavir/lamivudine (ABC/3TC) plus a third antiretroviral agent to the elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) fixed-dose combination (FDC) in the HIV-1 infected subjects who are virologically suppressed. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002711-15-GB	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(42)	EUCTR2015-002712-32-GB	A study to test the safety, tolerability and ability to maintain HIV suppression of switching from a tenofovir disoproxil fumarate (TDF) containing regimen to elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/ tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) fixed-dose combination (FDC) in the HIV-1 infected subjects aged = 60 years who are virologically suppressed. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002712-32-GB	A2 Falsche Intervention
(43)	EUCTR2015-004401-17-ES	To determine the efficacy, safety and tolerability of two approved medicines, dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) taken together as a single tablet, compared with subjects taking their current tenofovir alafenamide (TAF)-based regimen (TBR) for the treatment of HIV-1 infected adults in whom the HIV-1 virus is currently suppressed. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004401-17-ES	A1 Falsche Population
(44)	EUCTR2015-004401-17-NL	To determine the efficacy, safety and tolerability of two approved medicines, dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) taken together as a single tablet, compared with subjects taking their current tenofovir alafenamide (TAF)-based regimen (TBR) for the treatment of HIV-1 infected adults in whom the HIV-1 virus is currently suppressed. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004401-17-NL	A1 Falsche Population
(45)	EUCTR2015-004427-31-SE	Could the new HIV-drug „TAF“ reduce inflammation inside the central nervous system?. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004427-31-SE	A1 Falsche Population
(46)	EUCTR2015-005045-31-NL	Switching to tenofovir alafenamide fumarate or abacavir in patients with renal impairment due to tenofovir disoproxil fumarate. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005045-31-NL	A1 Falsche Population
(47)	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: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000785-37-Outside-EU/EEA	A7 Keine Ergebnisse
(48)	EUCTR2016-001371-69-ES	Tenofovir DP concentrations in seminal cells and semen quality in HIV-1 infected patients receiving a TAF containing regimen. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001371-69-ES	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(49)	EUCTR2016-002345-39-Outside-EU/EEA	This study will test an experimental drug named GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (GS-9883/F/TAF) for the possible treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infection in children and adolescents. The purpose of this study is to determine the concentration of GS-9883 in your child's body, and confirm the safety, tolerability and dose of GS-9883/F/TAF in HIV-1 infected, virologically suppressed adolescents (12 to < 18 years of age) and children (6 to < 12 years of age). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002345-39-Outside-EU/EEA	A1 Falsche Population
(50)	EUCTR2016-003345-29-GB	Safety of tenofovir alafenamide (TAF) in patients who developed kidney toxicity while receiving tenofovir disoproxil fumarate (TDF). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003345-29-GB	A2 Falsche Intervention
(51)	EUCTR2016-004646-29-ES	DREAM study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004646-29-ES	A2 Falsche Intervention
(52)	EUCTR2017-000040-17-FR	Antiretroviral regimen 4 days a week. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000040-17-FR	A1 Falsche Population
(53)	EUCTR2017-004137-91-ES	A single-arm, open-label, multicenter phase IV trial to evaluate the efficacy and safety of elvitegravir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir alfa-namide as first-line treatment in naïve patients with HIV-1 infection with severe immunosuppression. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004137-91-ES	A5 Falsches Studiendesign
(54)	EUCTR2018-000497-30-ES	Trial to evaluate the safety and efficacy of a research drug in combination with antiretroviral treatment to cure people infected with HIV-1 without antiretroviral treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000497-30-ES	A1 Falsche Population
(55)	ISRCTN11023622	A pilot study to determine the effect of dietary intervention on novel biomarkers of breast cancer risk. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11023622	A1 Falsche Population
(56)	ISRCTN12469865	Patient perspectives on peritoneal metastasis treatments. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN12469865	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(57)	ISRCTN22964075	Children with HIV in Africa – pharmacokinetics and acceptability of simple antiretroviral regimens. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN22964075	A1 Falsche Population
(58)	ISRCTN77383505	Use of physiotherapy to improve bowel function after rectal cancer surgery. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN77383505	A1 Falsche Population
(59)	ISRCTN78293101	Size of sepsis in Wales. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN78293101	A1 Falsche Population
(60)	JPRN-JapicCTI-132126	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV 1 Positive, Antiretroviral Treatment- Naive Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132126	A1 Falsche Population
(61)	JPRN-JapicCTI-142591	A Phase 3b Open-label Study of the Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142591	A2 Falsche Intervention
(62)	JPRN-JapicCTI-163307	Pharmacokinetic Clinical Reaserch of EVG/COBI/FTC/TAF FDC -Food effect on Pharmacokinetic Profiles in Japanese Healthy Adult Male Volunteers-. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163307	A1 Falsche Population
(63)	JPRN-JapicCTI-183933	Switch Study to Evaluate Dolutegravir Plus Lamivudine in Virologically Suppressed Human Immunodeficiency Virus Type 1 Positive Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183933	A1 Falsche Population
(64)	JPRN-UMIN000026465	Comparison between tenofovir alafenamide and entecavir in the efficacy and safety for chronic hepatitis B patients treatment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026465	A5 Falsches Studiendesign
(65)	JPRN-UMIN000029099	Effectiveness and safety of tenofovir alafenamide for chronic hepatitis B patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029099	A5 Falsches Studiendesign

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(66)	JPRN-UMIN 000030661	The study for usefulness of switching nucleoside/nucleotide analogues (NAs) to tenofovir alafenamide fumarate in patients with chronic HBV infection treated with other NAs. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030661	A5 Falsches Studiendesign
(67)	JPRN-UMIN 000031903	Switching to tenofovir alafenamide on efficacy, safety, and tolerability for nucleos(t)ide analogue-experienced patients with chronic hepatitis B. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031903	A5 Falsches Studiendesign
(68)	JPRN-UMIN 000032201	Randomized control study to evaluate efficacy and safety of tenofovir alafenamide fumarate for chronically HBV-infected patients treated with entecavir. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032201	A7 Keine Ergebnisse
(69)	JPRN-UMIN 000032728	Non-randomized control study of the evaluation for the switching entecavir to tenofovir alafenamide fumarate in patients with chronic HBV infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032728	A5 Falsches Studiendesign
(70)	KCT0000878	A prospective randomized comparative study of the difference in cytopathologic diagnosis between EUS-FNA with or without suction in pancreatic and peripancreatic masses. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000878	A1 Falsche Population
(71)	NCT00036634	A Dose Escalation Study of Tenofovir Alafenamide in Treatment-Naive Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00036634	A1 Falsche Population
(72)	NCT00042289	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00042289	A1 Falsche Population
(73)	NCT00233519	Effects of SomatoKine (Iplex)Recombinant Human Insulin-like Growth Factor-1/Recombinant Human Insulin-like Growth Factor-binding Protein-3 (rhIGF-I/rhIGFBP-3) in Myotonic Dystrophy Type 1 (DM1). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00233519	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(74)	NCT00235599	The IGFBP-3 Stimulation Test: A New Tool for the Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Children. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00235599	A1 Falsche Population
(75)	NCT00351221	Research Study Using Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor-1/Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 for Children With Noonan Syndrome. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00351221	A1 Falsche Population
(76)	NCT00577577	Safety and Efficacy Study of Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor-I/Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 (rhIGF-I/rhIGFBP-3) In Myotonic Dystrophy Type 1. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00577577	A1 Falsche Population
(77)	NCT00679692	Evaluation the Growth Factors(IGF-1,IGFBP-3and HGH)in Patients With Chronic Liver Disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00679692	A1 Falsche Population
(78)	NCT00988338	Evaluation of Trinity Evolution in Patients Undergoing Foot and Ankle Fusion. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00988338	A1 Falsche Population
(79)	NCT01322802	Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III-IV or Recurrent Ovarian Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01322802	A1 Falsche Population
(80)	NCT01497899	Safety and Efficacy of E/C/F/TAF (Genvoya®) Versus E/C/F/TDF (Stribild®) in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01497899	A1 Falsche Population
(81)	NCT01565850	D/C/F/TAF Versus COBI-boosted DRV Plus FTC/TDF in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment Naive Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01565850	A1 Falsche Population
(82)	NCT01671787	A Phase 1b Study Assessing GS-7340 in Treatment-Naive Adults With Chronic Hepatitis B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01671787	A6 Studiendauer zu kurz

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(83)	NCT01705574	Safety and Efficacy of E/C/F/TDF (Stribild®) Versus RTV-Boosted ATV Plus FTC/TDF (Truvada®) in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Women. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01705574	A1 Falsche Population
(84)	NCT01780506	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of E/C/F/TAF (Genvoya®) Versus E/C/F/TDF (Stribild®) in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01780506	A1 Falsche Population
(85)	NCT01797445	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of E/C/F/TAF (Genvoya®) Versus E/C/F/TDF (Stribild®) in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01797445	A1 Falsche Population
(86)	NCT01815736	Switching From a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Fixed Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Participants. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01815736	A1 Falsche Population
(87)	NCT01818596	Open-label Safety Study of E/C/F/TAF (Genvoya®) in HIV-1 Positive Patients With Mild to Moderate Renal Impairment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01818596	A1 Falsche Population
(88)	NCT01854775	Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 Infected Antiretroviral Treatment-Naive Adolescents and Virologically Suppressed Children. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01854775	A1 Falsche Population
(89)	NCT01968551	Phase 3 Open-Label Study to Evaluate Switching From Optimized Stable Antiretroviral Regimens Containing Darunavir to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) Plus Darunavir (DRV) in Treatment Experienced HIV-1 Positive Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01968551	A1 Falsche Population
(90)	NCT02071082	Efficacy and Safety of E/C/F/TAF (Genvoya®) in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02071082	A5 Falsches Studiendesign

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(91)	NCT02121795	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Positive Participants Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing FTC/TDF. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02121795	A2 Falsche Intervention
(92)	NCT02269917	Study to Evaluate Efficacy and Safety of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Regimen Versus Boosted Protease Inhibitor (bPI) Along With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/TDF) Regimen in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Participants. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02269917	A1 Falsche Population
(93)	NCT02276612	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected Adolescents. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02276612	A1 Falsche Population
(94)	NCT02285114	Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing Regimen. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02285114	A1 Falsche Population
(95)	NCT02296853	Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide in Adults With Normal Hepatic Function and Severe Hepatic Impairment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296853	A6 Studiendauer zu kurz
(96)	NCT02345226	Study to Evaluate Switching From a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) to Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) FDC in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345226	A1 Falsche Population
(97)	NCT02345252	Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positive Adults Who Are Virologically Suppressed on Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345252	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(98)	NCT02357602	Dose Proportionality of TFV-DP After a Single Dose of GS-7340 in Women. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02357602	A1 Falsche Population
(99)	NCT02397694	Safety and Efficacy of Bictegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397694	A1 Falsche Population
(100)	NCT02424240	Growth Hormone (GH) Deficiency & Insulin Like Growth Factor 1 (IGF-I)/ Insulin Like Growth Factor Binding Protein 3 (IGFBP-3) Ratio. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02424240	A1 Falsche Population
(101)	NCT02431247	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) Versus a Regimen Consisting of Darunavir/Cobicistat FDC With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate FDC in Treatment-naive HIV Type 1 Infected Subjects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02431247	A1 Falsche Population
(102)	NCT02469246	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing ABC/3TC. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02469246	A1 Falsche Population
(103)	NCT02475135	Relative Bioavailability and Food Effect for Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Fixed Dose Combination. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475135	A1 Falsche Population
(104)	NCT02556333	Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide as Salvage ART. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556333	A1 Falsche Population
(105)	NCT02578550	A Bioequivalence Study of Darunavir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide, in the Presence of Cobicistat in Healthy Participants. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02578550	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(106)	NCT02600819	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of E/C/F/TAF Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Infected Adults on Chronic Hemodialysis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600819	A1 Falsche Population
(107)	NCT02603107	Safety and Efficacy of Switching From Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir Plus Either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/Lamivudine to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603107	A1 Falsche Population
(108)	NCT02603120	Safety and Efficacy of Switching From Dolutegravir and ABC/3TC or ABC/DTG/3TC to B/F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603120	A1 Falsche Population
(109)	NCT02607930	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607930	A1 Falsche Population
(110)	NCT02607956	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607956	A1 Falsche Population
(111)	NCT02616029	Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed HIV-1 Infected Adults Harboring the Archived Isolated NRTI Resistance Mutation M184V/M184I. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02616029	A1 Falsche Population
(112)	NCT02616783	Switching From a Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Containing Regimen to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed-Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Adults Aged = 60 Years. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02616783	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(113)	NCT02652624	Safety and Efficacy of Switching to a FDC of B/F/TAF From E/C/F/TAF, E/C/F/TDF, or ATV+RTV+FTC/TDF in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Women. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02652624	A1 Falsche Population
(114)	NCT02660905	HIV Drug Switch Followed by HCV Therapy in HIV-HCV Co-Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02660905	A1 Falsche Population
(115)	NCT02771054	Tenofovir Alafenamide Fumarate (TAF) Effect on Residual Intrathecal Immune Activation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02771054	A1 Falsche Population
(116)	NCT02815566	Bone Health in Aging HIV Infected Women. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02815566	A1 Falsche Population
(117)	NCT02842086	Safety and Efficacy of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide (F/TAF) Fixed-Dose Combination Once Daily for Pre-Exposure Prophylaxis in Men and Transgender Women Who Have Sex With Men and Are At Risk of HIV-1 Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02842086	A1 Falsche Population
(118)	NCT02859558	Early ART to Limit Infection and Establishment of Reservoir. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02859558	A1 Falsche Population
(119)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02862548	A7 Keine Ergebnisse
(120)	NCT02881320	B/F/TAF FDC in HIV-1 Infected Virologically Suppressed Adolescents and Children. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02881320	A1 Falsche Population
(121)	NCT02904369	PK and PD Study of Oral F/TAF for HIV Prevention. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02904369	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(122)	NCT02932150	Tenofovir Alafenamide (TAF) in Children and Adolescents With Chronic Hepatitis B Virus Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02932150	A7 Keine Ergebnisse
(123)	NCT02957864	Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate to Abacavir or Tenofovir Alafenamide. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02957864	A1 Falsche Population
(124)	NCT02957994	TAF Switch Study in Hepatitis B Monoinfection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02957994	A5 Falsches Studiendesign
(125)	NCT02962739	The Cellular Pharmacology of F-TAF in Dried Blood Spots. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02962739	A1 Falsche Population
(126)	NCT02979613	Efficacy and Safety of Switching From TDF to TAF in Adults With Chronic Hepatitis B Who Are Virologically Suppressed. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02979613	A7 Keine Ergebnisse
(127)	NCT02984852	Study to Evaluate the Relative Bioavailability of Fixed-dose Combination Tablet Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) as a Whole Tablet, as a Split Tablet, and as Crushed Tablet in Healthy Adult Participants. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02984852	A1 Falsche Population
(128)	NCT02993237	Study to Assess the Acceptability/Swallowability of DRV-Containing FDC Tablets in HIV-1 Infected Adolescents, Using Matching Placebo Tablets. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02993237	A1 Falsche Population
(129)	NCT02995252	The HOPE Study: Characterizing Patients With Hepatitis B and C. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02995252	A5 Falsches Studiendesign
(130)	NCT02998320	Evaluation of Compliance With Treatment by Genvoya in HIV Post-exposure Prophylaxis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02998320	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(131)	NCT03048422	Evaluating the Efficacy and Safety of Dolutegravir-Containing Versus Efavirenz-Containing Antiretroviral Therapy Regimens in HIV-1-Infected Pregnant Women and Their Infants. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03048422	A1 Falsche Population
(132)	NCT03067285	A Phase IV, Open-label, Randomised, Pilot Clinical Trial Designed to Evaluate the Potential Neurotoxicity of Dolutegravir/Lamivudine/Abacavir in Neurosymptomatic HIV Patients and Its Reversibility After Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide. DREAM Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03067285	A1 Falsche Population
(133)	NCT03092206	Changes in Insulin Sensitivity in Healthy Volunteers Taking Tenofovir Alafenamide (TAF)-Containing Antiretroviral Medication. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03092206	A1 Falsche Population
(134)	NCT03110380	Switching to a Fixed Dose Combination of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03110380	A1 Falsche Population
(135)	NCT03115736	TAF for HIV-HBV With Renal Dysfunction. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03115736	A5 Falsches Studiendesign
(136)	NCT03122262	ADVANCE Study of DTG + TAF + FTC vs DTG + TDF + FTC and EFV + TDF+FTC in First-line Antiretroviral Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122262	A1 Falsche Population
(137)	NCT03126370	Effects of Ledipasvir/Sofosbuvir on the Pharmacokinetics and Renal Safety of Tenofovir Alafenamide (TAF). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03126370	A1 Falsche Population
(138)	NCT03180619	Safety and Efficacy of Switching to Tenofovir Alafenamide (TAF) From Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) and/or Other Oral Antiviral Treatment (OAV). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03180619	A5 Falsches Studiendesign

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(139)	NCT03186482	RIFT: Effect of Rifampicin on Plasma PK of FTC, TAF and Intracellular TFV-DP & FTC-TP. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03186482	A1 Falsche Population
(140)	NCT03227861	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of (D/C/F/TAF) Once Daily Fixed Dose Combination (FDC) Regimen in Newly Diagnosed, Antiretroviral Treatment-naive Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infected Participants Receiving Care in a Test and Treat Model of Care. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03227861	A1 Falsche Population
(141)	NCT03241641	Switching From TDF to TAF vs. Maintaining TDF in Chronic Hepatitis B With Resistance to Adefovir or Entecavir. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03241641	A7 Keine Ergebnisse
(142)	NCT03251144	Relative Mitochondrial Toxicity of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs. Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03251144	A1 Falsche Population
(143)	NCT03275701	Evaluating BMD in Participants =50 Years Old Switching From EVG/COBI/FTC/TAF or EVG/COBI/FTC/TDF to ABC/DTG/3TC. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03275701	A1 Falsche Population
(144)	NCT03348163	(mo)BETTA Trial in Transwomen for Optimization of ART. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03348163	A1 Falsche Population
(145)	NCT03350672	Validation of a Urine Assay to Measure Tenofovir Levels in Patients Taking Tenofovir Alafenamide. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03350672	A5 Falsches Studiendesign
(146)	NCT03356834	Change of Renal Function and Bone Mineral Density in CHB Patients Switch From TDF to TAF vs. Maintaining TDF. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03356834	A5 Falsches Studiendesign
(147)	NCT03405935	A Study to Evaluate Switching From an E/C/F/TAF FDC Regimen or a TDF Containing Regimen to B/F/TAF FDC in HIV-1 Infected Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03405935	A5 Falsches Studiendesign

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(148)	NCT03425994	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide as Maintenance Treatment for HIV/HBV-coinfection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425994	A5 Falsches Studiendesign
(149)	NCT03434353	Study to Evaluate the Antiviral Activity of Inarigivir (GS-9992) Plus Tenofovir Alafenamide (TAF) for 12 Weeks in Adults With Chronic Hepatitis B (CHB). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03434353	A7 Keine Ergebnisse
(150)	NCT03446573	Switch Study to Evaluate Dolutegravir Plus Lamivudine in Virologically Suppressed Human Immunodeficiency Virus Type 1 Positive Adults (TANGO). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03446573	A1 Falsche Population
(151)	NCT03451032	Regional Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of TAF/FTC/RPV Combination (ODEFSEY ®) in Prevention of Sexual or Blood Exposure to HIV. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03451032	A1 Falsche Population
(152)	NCT03471624	Treatment Outcomes in Chronic Hepatitis B Patients on Sequential Therapy With Tenofovir Alafenamide (TAF). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03471624	A5 Falsches Studiendesign
(153)	NCT03489239	Entecavir to TAF Switch. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03489239	A5 Falsches Studiendesign
(154)	NCT03493568	Switch From Dual Regimens Based on Dolutegravir Plus a Reverse Transcriptase Inhibitor to E/C/F/TAF in Virologically Suppressed, HIV-1 Infected Patients (Be-OnE). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03493568	A2 Falsche Intervention
(155)	NCT03499483	A Phase IV Open-label Evaluation of Safety, Tolerability, and Acceptability of a Fixed-dose Formulation of Bictegravir, Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) for Non-occupational Prophylaxis Following Potential Exposure to HIV-1. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03499483	A1 Falsche Population
(156)	NCT03502005	Efficacy, Safety & Tolerability of Switching EFV/TDF/FTC to BIC/FTC/TAF in Virologically Suppressed Adults With HIV-1. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03502005	A5 Falsches Studiendesign

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(157)	NCT03510468	Impact of Weekly Administration of Rifapentine and Isoniazid on Steady State Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide in Healthy Volunteers (YODA). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03510468	A1 Falsche Population
(158)	NCT03532425	B/F/TAF vs Atripla Double-Blind Switch Study in HIV-1 Infected Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03532425	A2 Falsche Intervention
(159)	NCT03547908	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment Naive, HIV-1 and Hepatitis B Co-Infected Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03547908	A2 Falsche Intervention
(160)	NCT03549312	Switch to Genvoya Followed by HCV Therapy With Epclusa in Patients With HIV/HCV Co-Infection on Methadone. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03549312	A1 Falsche Population
(161)	NCT03549689	Effect of Reducing Nucleotide Exposure on Bone Health (ReNew). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03549689	A1 Falsche Population
(162)	NCT03559790	Treatment Efficacy and Safety of TDF-TAF Switch Study in South Korea. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03559790	A5 Falsches Studiendesign
(163)	NCT03566030	Switching From Tenofovir Disoproxi Fumarate to Tenofovir Alafenamide in Chronic Hepatitis B Patients With Antiviral Resistance. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03566030	A5 Falsches Studiendesign
(164)	NCT03577470	An Italian Observation of Antiretroviral Treatment in Participants Taking Darunavir/ Cobicistat Plus Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Fumarate. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03577470	A5 Falsches Studiendesign
(165)	PACTR201604001592143	Premaquick Pre-induction Cervical Assessmen Trial. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201604001592143	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(166)	PER-017-17	A5354/EARLIER (EARLY ART TO LIMIT INFECTION AND ESTABLISHMENT OF RESERVOIR). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-017-17	A1 Falsche Population
(167)	PER-054-16	MERLÍN Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-054-16	A1 Falsche Population
(168)	RBR-9bryw6	Rehabilitation with use of games in patients with Parkinson‘s disease. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-9bryw6	A1 Falsche Population
WHO-ICTRP (Advanced-Suche)			
(169)	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: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611001206910	A6 Studiendauer zu kurz
(170)	ACTRN12616000129482	Adoptive Immunotherapy for Liver Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000129482	A5 Falsches Studiendesign
(171)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000898459	A7 Keine Ergebnisse
(172)	ACTRN12616001260415	A study to evaluate safety and tolerability of GS -5801 in healthy subjects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001260415	A1 Falsche Population
(173)	ACTRN12616001375448	A Phase 1b Study Evaluating the Safety and Tolerability of GS-5801 in Patients with Chronic Hepatitis B. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001375448	A2 Falsche Intervention
(174)	ACTRN12616001646437	Study in Healthy Volunteers to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and the Effect of Food on GS 9688. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001646437	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(175)	ACTRN12617000235303	A Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GS-9688 in Patients with Chronic Hepatitis B. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000235303	A2 Falsche Intervention
(176)	ACTRN12617000700336	A Phase 1 Study in Healthy Volunteers to Evaluate UDP glucuronosyl transferase (UGT) and Cytochrome (CYP) P450 - Mediated Drug-Drug Interactions Between GS-9688 and Probe Drugs. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000700336	A1 Falsche Population
(177)	ACTRN12618000987268	A study to investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of AB-506 in Healthy Subjects and Subjects with Chronic HBV Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000987268	A2 Falsche Intervention
(178)	ChiCTR-TRC-13003166	Drug users comprehensive intervention project. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-13003166	A2 Falsche Intervention
(179)	CTRI/2017/09/009945	Evaluating the movement of drug within the body, Safety and antiviral efficacy of Tenofovir Alafenamide in teenager Patients With Chronic Hepatitis B Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/09/009945	A7 Keine Ergebnisse
(180)	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: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000785-37-Outside-EU/EEA	A7 Keine Ergebnisse
(181)	EUCTR2016-004646-29-ES	DREAM study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004646-29-ES	A2 Falsche Intervention
(182)	EUCTR2017-004137-91-ES	A single-arm, open-label, multicenter phase IV trial to evaluate the efficacy and safety of elvitegravir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir alfa-namide as first-line treatment in naïve patients with HIV-1 infection with severe immunosuppression. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004137-91-ES	A5 Falsches Studiendesign
(183)	IRCT201311124076N13	Efficacy of peer education on HIV-related high risk behaviors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201311124076N13	A5 Falsches Studiendesign

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(184)	ISRCTN05628482	Dried blood spot testing in UK prisons. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN05628482	A5 Falsches Studiendesign
(185)	ISRCTN46836853	A cluster randomised controlled trial of an educational and organisational intervention to expand antiretroviral treatment access in public-sector primary care clinics in South Africa: the STRETCH (Streamlining Tasks and Roles to Expand Treatment and Care for HIV) trial. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN46836853	A2 Falsche Intervention
(186)	ISRCTN55976458	Workplace AIDS prevention - a randomised controlled trial of community engagement by employees of motor dealers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN55976458	A2 Falsche Intervention
(187)	JPRN-JapicCTI-142591	A Phase 3b Open-label Study of the Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142591	A2 Falsche Intervention
(188)	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: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025378	A2 Falsche Intervention
(189)	JPRN-UMIN000026465	Comparison between tenofovir alafenamide and entecavir in the efficacy and safety for chronic hepatitis B patients treatment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026465	A5 Falsches Studiendesign
(190)	JPRN-UMIN000029099	Effectiveness and safety of tenofovir alafenamide for chronic hepatitis B patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029099	A5 Falsches Studiendesign
(191)	JPRN-UMIN000030661	The study for usefulness of switching nucleoside/nucleotide analogues (NAs) to tenofovir alafenamide fumarate in patients with chronic HBV infection treated with other NAs. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030661	A5 Falsches Studiendesign

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(192)	JPRN-UMIN 000032201	Randomized control study to evaluate efficacy and safety of tenofovir alafenamide fumarate for chronically HBV-infected patients treated with entecavir. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032201	A7 Keine Ergebnisse
(193)	JPRN-UMIN 000032728	Non-randomized control study of the evaluation for the switching entecavir to tenofovir alafenamide fumarate in patients with chronic HBV infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032728	A5 Falsches Studiendesign
(194)	NCT01671787	A Phase 1b Study Assessing GS-7340 in Treatment-Naive Adults With Chronic Hepatitis B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01671787	A6 Studiendauer zu kurz
(195)	NCT01854775	Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 Infected Antiretroviral Treatment-Naive Adolescents and Virologically Suppressed Children. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01854775	A1 Falsche Population
(196)	NCT02071082	Efficacy and Safety of E/C/F/TAF (Genvoya®) in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02071082	A2 Falsche Intervention
(197)	NCT02296853	Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide in Adults With Normal Hepatic Function and Severe Hepatic Impairment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296853	A6 Studiendauer zu kurz
(198)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02862548	A7 Keine Ergebnisse
(199)	NCT02932150	Tenofovir Alafenamide (TAF) in Children and Adolescents With Chronic Hepatitis B Virus Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02932150	A7 Keine Ergebnisse

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(200)	NCT02957994	TAF Switch Study in Hepatitis B Monoinfection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02957994	A5 Falsches Studiendesign
(201)	NCT02979613	Efficacy and Safety of Switching From TDF to TAF in Adults With Chronic Hepatitis B Who Are Virologically Suppressed. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02979613	A7 Keine Ergebnisse
(202)	NCT02995252	The HOPE Study: Characterizing Patients With Hepatitis B and C. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02995252	A5 Falsches Studiendesign
(203)	NCT03115736	TAF for HIV-HBV With Renal Dysfunction. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03115736	A5 Falsches Studiendesign
(204)	NCT03180619	Safety and Efficacy of Switching to Tenofovir Alafenamide (TAF) From Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) and/or Other Oral Antiviral Treatment (OAV). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03180619	A5 Falsches Studiendesign
(205)	NCT03241641	Switching From TDF to TAF vs. Maintaining TDF in Chronic Hepatitis B With Resistance to Adefovir or Entecavir. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03241641	A7 Keine Ergebnisse
(206)	NCT03251144	Relative Mitochondrial Toxicity of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs. Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03251144	A1 Falsche Population
(207)	NCT03356834	Change of Renal Function and Bone Mineral Density in CHB Patients Switch From TDF to TAF vs. Maintaining TDF. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03356834	A5 Falsches Studiendesign
(208)	NCT03434353	Study to Evaluate the Antiviral Activity of Inarigivir (GS-9992) Plus Tenofovir Alafenamide (TAF) for 12 Weeks in Adults With Chronic Hepatitis B (CHB). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03434353	A7 Keine Ergebnisse
(209)	NCT03471624	Treatment Outcomes in Chronic Hepatitis B Patients on Sequential Therapy With Tenofovir Alafenamide (TAF). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03471624	A5 Falsches Studiendesign

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(210)	NCT03489239	Entecavir to TAF Switch. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03489239	A5 Falsches Studiendesign
(211)	NCT03547908	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment Naive, HIV-1 and Hepatitis B Co-Infected Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03547908	A2 Falsche Intervention
(212)	NCT03549689	Effect of Reducing Nucleotide Exposure on Bone Health (ReNew). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03549689	A1 Falsche Population
(213)	NCT03559790	Treatment Efficacy and Safety of TDF-TAF Switch Study in South Korea. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03559790	A7 Keine Ergebnisse
(214)	NCT03566030	Switching From Tenofovir Disoproxi Fumarate to Tenofovir Alafenamide in Chronic Hepatitis B Patients With Antiviral Resistance. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03566030	A5 Falsches Studiendesign
(215)	NTR3974	Immunomodulatory effects of Inulin-type fructans in a hepatitis B vaccination study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3974	A1 Falsche Population

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 und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)

Tabelle 4-156: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Jugendliche Patienten

Register	**Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1-2**	**Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1-2**	**Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-7**
Clinicaltrials.gov	23	23 (Laufende Nr. 1-23)	0
EU-CTR	6	6 (Laufende Nr. 24-29)	0
WHO-ICTRP (Standard-Suche)	150	150 (Laufende Nr. 30-179)	0
WHO-ICTRP (Advanced-Suche)	53	53 (Laufende Nr. 180-232)	0
PharmNet.Bund	2	2 (Laufende Nr. 233-234)	0
Summe	Σ=234	Σ=234	Σ=0

Tabelle 4-157: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Jugendliche Patienten

Nr.	**Studien-ID**	**Titel**	**Ausschluss-grund**
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT01940341	Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Negative Hepatitis B. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940341	A1 Falsche Population
(2)	NCT01940471	Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Positive Hepatitis B. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940471	A1 Falsche Population
(3)	NCT02071082	Efficacy and Safety of E/C/F/TAF (Genvoya®) in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071082	A2 Falsche Intervention
(4)	NCT02296853	Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide in Adults With Normal Hepatic Function and Severe Hepatic Impairment. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296853	A6 Studiendauer zu kurz
(5)	NCT02836236	Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Negative Hepatitis B (China). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02836236	A1 Falsche Population
(6)	NCT02836249	Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Positive Hepatitis B (China). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02836249	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(7)	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. 2018 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02862548	A7 Keine Ergebnisse
(8)	NCT02932150	Tenofovir Alafenamide (TAF) in Children and Adolescents With Chronic Hepatitis B Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02932150	A7 Keine Ergebnisse
(9)	NCT02957994	TAF Switch Study in Hepatitis B Monoinfection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957994	A5 Falsches Studiendesign
(10)	NCT02979613	Efficacy and Safety of Switching From TDF to TAF in Adults With Chronic Hepatitis B Who Are Virologically Suppressed. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02979613	A7 Keine Ergebnisse
(11)	NCT02995252	The HOPE Study: Characterizing Patients With Hepatitis B and C. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02995252	A5 Falsches Studiendesign
(12)	NCT03115736	TAF for HIV-HBV With Renal Dysfunction. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115736	A5 Falsches Studiendesign
(13)	NCT03180619	Safety and Efficacy of Switching to Tenofovir Alafenamide (TAF) From Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) and/or Other Oral Antiviral Treatment (OAV). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03180619	A5 Falsches Studiendesign
(14)	NCT03241641	Switching From TDF to TAF vs. Maintaining TDF in Chronic Hepatitis B With Resistance to Adefovir or Entecavir.. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241641	A7 Keine Ergebnisse
(15)	NCT03356834	Change of Renal Function and Bone Mineral Density in CHB Patients Switch From TDF to TAF vs. Maintaining TDF. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356834	A5 Falsches Studiendesign
(16)	NCT03425994	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide as Maintenance Treatment for HIV/HBV-coinfection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425994	A5 Falsches Studiendesign
(17)	NCT03434353	Study to Evaluate the Antiviral Activity of Inarigivir (GS-9992) Plus Tenofovir Alafenamide (TAF) for 12 Weeks in Adults With Chronic Hepatitis B (CHB). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03434353	A7 Keine Ergebnisse
(18)	NCT03471624	Treatment Outcomes in Chronic Hepatitis B Patients on Sequential Therapy With Tenofovir Alafenamide (TAF). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03471624	A5 Falsches Studiendesign

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(19)	NCT03489239	Entecavir to TAF Switch. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03489239	A5 Falsches Studiendesign
(20)	NCT03547908	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment Naive, HIV-1 and Hepatitis B Co-Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03547908	A2 Falsche Intervention
(21)	NCT03559790	Treatment Efficacy and Safety of TDF-TAF Switch Study in South Korea. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559790	A7 Keine Ergebnisse
(22)	NCT03566030	Switching From Tenofovir Disoproxi Fumarate to Tenofovir Alafenamide in Chronic Hepatitis B Patients With Antiviral Resistance. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03566030	A5 Falsches Studiendesign
(23)	NCT03576066	A Study Evaluating ABI-H0731 as Adjunctive Therapy in HBeAg-positive Patients With Chronic Hepatitis B. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03576066	A6 Studiendauer zu kurz
EU-CTR			
(24)	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: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000626-63	A1 Falsche Population
(25)	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: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000636-10	A1 Falsche Population
(26)	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: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002673-11	A1 Falsche Population
(27)	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: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004243-39	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(28)	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: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000785-37	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(29)	2016-003632-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Switching from Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD to Tenofovir Alafenamide (TAF) 25mg QD in Subjects with.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003632-20	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
WHO-ICTRP (Standard-Suche)			
(30)	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: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611001206910	A6 Studiendauer zu kurz
(31)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000898459	A7 Keine Ergebnisse
(32)	ChiCTR1800014408	The Early Diagnostic Value of Insulin-like Growth Factor Binding Protein 7 on Acute Renal Injury Induced by Sepsis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800014408	A1 Falsche Population
(33)	ChiCTR-IIR-17013163	An open label, randomized, single-dose, two-period, two-sequence, crossover pivotal study to assess the bioequivalence of tenofovir alafenamide semi-fumarate tablets 25mg in healthy adult subjects under fasting/ Fed condition. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IIR-17013163	A1 Falsche Population
(34)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/01/004317	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(35)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/01/004329	A1 Falsche Population
(36)	CTRI/2017/09/009945	Evaluating the movement of drug within the body, Safety and antiviral efficacy of Tenofovir Alafenamide in teenager Patients With Chronic Hepatitis B Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/09/009945	A7 Keine Ergebnisse
(37)	CTRI/2018/06/014520	IMPAACT 2010, VESTED, Evaluating the Efficacy and Safety of Dolutegravir-Containing Versus Efavirenz-Containing Antiretroviral Therapy Regimens in HIV-1-Infected Pregnant Women and Their Infants. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014520	A2 Falsche Intervention
(38)	DRKS00005062	Prospective observational study for the evaluation of new biomarkers in urine for acute kidney injury after cardiac surgery. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005062	A5 Falsches Studiendesign
(39)	DRKS00006487	A Phase 3 Open-label Safety Study of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1 Positive Patients With Mild to Moderate Renal Impairment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006487	A1 Falsche Population
(40)	DRKS00013757	G1-cellcycle Arrest biomarker IGFBP-7 and TIMP-2 as predictors for an Extended postoperative ICU (Intensive Care Unit) stay following vascular surgery at the abdominal aorta. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00013757	A1 Falsche Population
(41)	EUCTR2004-000644-25-IT	A Phase III, Open-Label, Multi-Center Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Insulin-Like Growth Factor I/ Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 (rhIGF-I/ rhIGFBP-3), administered for 12 Months in Children and Adolescents with Growth Hormone Insensitive Syndrome (GHIS) such a Laron Syndrome. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000644-25-IT	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(42)	EUCTR2004-000644-25-SK	A Phase II/III, Open-Label, Multi-Center Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Insulin-Like Growth Factor I/ Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 (rhIGF-I/rhIGFBP-3), Administered for 12 Months in Children and Adolescents with Growth Hormone Insensitivity Syndrome (GHIS) such as Laron Syndrome. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000644-25-SK	A1 Falsche Population
(43)	EUCTR2013-002830-19-DE	A clinical research study involving an experimental drug named Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide Single Tablet Regimen and Tenofovir Alafenamide Single Agent. This study evaluates if TAF SA is effective against HIV-1 infected subjects when added to subject's current antiretroviral regimen that is no longer effective to treat HIV-1 and if subjects can safely switch to E/C/F/TAF STR plus atazanavir without increasing the amount of virus in their blood. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002830-19-DE	A1 Falsche Population
(44)	EUCTR2013-005138-39-BE	A study to see if HIV-1 positive subjects currently taking an anti-retroviral (ARV) regimen consisting of Truvada®, can safely switch to F/TAF without increasing the amount of HIV-1 in their blood. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005138-39-BE	A2 Falsche Intervention
(45)	EUCTR2014-001193-34-ES	COMPARISON OF TWO ANTIRETROVIRAL ALTERNATIVE COMBINATIONS IN HIV-1 POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS: TENOFOVIR+EMTRICITABINE (TRUVADA®) + LOPINAVIR/RITONAVIR (KALETRA®) VS TENOFOVIR+EMTRICITABINA+ COBICISTAT + ELVITEGRAVIR (STRIBILD®). A PROSPECTIVE RANDOMIZED OPEN-LABEL STUDY. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001193-34-ES	A2 Falsche Intervention
(46)	EUCTR2014-003052-31-BE	Study to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Regimen Versus Boosted Protease Inhibitor (bPI) Along With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/TDF) Regimen in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003052-31-BE	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(47)	EUCTR2015-000360-34-DE	DUALIS A prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir + Dolutegravir when switching from standard of care ART in HIV-patients with sustained virological suppression. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000360-34-DE	A1 Falsche Population
(48)	EUCTR2015-002710-74-ES	A study to test the safety, tolerability and how well viral suppression is maintained of switching to elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) fixed dose combination (FDC) in HIV-1 infected subjects who are virologically suppressed and harbor the archived isolated NRTI resistance mutation M184V/M184I. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002710-74-ES	A1 Falsche Population
(49)	EUCTR2015-002711-15-GB	A study to test the safety, tolerability and ability to maintain HIV suppression of of switching from a current regimen consisting of abacavir/lamivudine (ABC/3TC) plus a third antiretroviral agent to the elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) fixed-dose combination (FDC) in the HIV-1 infected subjects who are virologically suppressed. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002711-15-GB	A1 Falsche Population
(50)	EUCTR2015-002712-32-GB	A study to test the safety, tolerability and ability to maintain HIV suppression of switching from a tenofovir disoproxil fumarate (TDF) containing regimen to elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/ tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) fixed-dose combination (FDC) in the HIV-1 infected subjects aged = 60 years who are virologically suppressed. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002712-32-GB	A2 Falsche Intervention
(51)	EUCTR2015-004401-17-ES	To determine the efficacy, safety and tolerability of two approved medicines, dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) taken together as a single tablet, compared with subjects taking their current tenofovir alafenamide (TAF)-based regimen (TBR) for the treatment of HIV-1 infected adults in whom the HIV-1 virus is currently suppressed. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004401-17-ES	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(52)	EUCTR2015-004401-17-NL	To determine the efficacy, safety and tolerability of two approved medicines, dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) taken together as a single tablet, compared with subjects taking their current tenofovir alafenamide (TAF)-based regimen (TBR) for the treatment of HIV-1 infected adults in whom the HIV-1 virus is currently suppressed. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004401-17-NL	A1 Falsche Population
(53)	EUCTR2015-004427-31-SE	Could the new HIV-drug „TAF“ reduce inflammation inside the central nervous system?. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004427-31-SE	A1 Falsche Population
(54)	EUCTR2015-005045-31-NL	Switching to tenofovir alafenamide fumarate or abacavir in patients with renal impairment due to tenofovir disoproxil fumarate. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005045-31-NL	A1 Falsche Population
(55)	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: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000785-37-Outside-EU/EEA	A7 Keine Ergebnisse
(56)	EUCTR2016-001371-69-ES	Tenofovir DP concentrations in seminal cells and semen quality in HIV-1 infected patients receiving a TAF containing regimen. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001371-69-ES	A1 Falsche Population
(57)	EUCTR2016-002345-39-Outside-EU/EEA	This study will test an experimental drug named GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (GS-9883/F/TAF) for the possible treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infection in children and adolescents. The purpose of this study is to determine the concentration of GS-9883 in your child’s body, and confirm the safety, tolerability and dose of GS-9883/F/TAF in HIV-1 infected, virologically suppressed adolescents (12 to < 18 years of age) and children (6 to < 12 years of age). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002345-39-Outside-EU/EEA	A1 Falsche Population
(58)	EUCTR2016-003345-29-GB	Safety of tenofovir alafenamide (TAF) in patients who developed kidney toxicity while receiving tenofovir disoproxil fumarate (TDF). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003345-29-GB	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(59)	EUCTR2016-004646-29-ES	DREAM study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004646-29-ES	A2 Falsche Intervention
(60)	EUCTR2017-000040-17-FR	Antiretroviral regimen 4 days a week. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000040-17-FR	A1 Falsche Population
(61)	EUCTR2017-004137-91-ES	A single-arm, open-label, multicenter phase IV trial to evaluate the efficacy and safety of elvitegravir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir alfa-namide as first-line treatment in naïve patients with HIV-1 infection with severe immunosuppression. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004137-91-ES	A5 Falsches Studiendesign
(62)	EUCTR2018-000497-30-ES	Trial to evaluate the safety and efficacy of a research drug in combination with antiretroviral treatment to cure people infected with HIV-1 without antiretroviral treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000497-30-ES	A1 Falsche Population
(63)	ISRCTN11023622	A pilot study to determine the effect of dietary intervention on novel biomarkers of breast cancer risk. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11023622	A1 Falsche Population
(64)	ISRCTN12469865	Patient perspectives on peritoneal metastasis treatments. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN12469865	A1 Falsche Population
(65)	ISRCTN22964075	Children with HIV in Africa – pharmacokinetics and acceptability of simple antiretroviral regimens. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN22964075	A1 Falsche Population
(66)	ISRCTN77383505	Use of physiotherapy to improve bowel function after rectal cancer surgery. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN77383505	A1 Falsche Population
(67)	ISRCTN78293101	Size of sepsis in Wales. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN78293101	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(68)	JPRN-JapicCTI-132126	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV 1 Positive, Antiretroviral Treatment- Naive Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132126	A1 Falsche Population
(69)	JPRN-JapicCTI-142591	A Phase 3b Open-label Study of the Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142591	A2 Falsche Intervention
(70)	JPRN-JapicCTI-163307	Pharmacokinetic Clinical Reaserch of EVG/COBI/FTC/TAF FDC -Food effect on Pharmacokinetic Profiles in Japanese Healthy Adult Male Volunteers-. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163307	A1 Falsche Population
(71)	JPRN-JapicCTI-183933	Switch Study to Evaluate Dolutegravir Plus Lamivudine in Virologically Suppressed Human Immunodeficiency Virus Type 1 Positive Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183933	A1 Falsche Population
(72)	JPRN-UMIN 000026465	Comparison between tenofovir alafenamide and entecavir in the efficacy and safety for chronic hepatitis B patients treatment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026465	A5 Falsches Studiendesign
(73)	JPRN-UMIN 000029099	Effectiveness and safety of tenofovir alafenamide for chronic hepatitis B patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029099	A5 Falsches Studiendesign
(74)	JPRN-UMIN 000030661	The study for usefulness of switching nucleoside/nucleotide analogues (NAs) to tenofovir alafenamide fumarate in patients with chronic HBV infection treated with other NAs. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030661	A5 Falsches Studiendesign
(75)	JPRN-UMIN 000031903	Switching to tenofovir alafenamide on efficacy, safety, and tolerability for nucleos(t)ide analogue-experienced patients with chronic hepatitis B. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031903	A5 Falsches Studiendesign

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(76)	JPRN-UMIN 000032201	Randomized control study to evaluate efficacy and safety of tenofovir alafenamide fumarate for chronically HBV-infected patients treated with entecavir. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032201	A7 Keine Ergebnisse
(77)	JPRN-UMIN 000032728	Non-randomized control study of the evaluation for the switching entecavir to tenofovir alafenamide fumarate in patients with chronic HBV infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032728	A5 Falsches Studiendesign
(78)	KCT0000878	A prospective randomized comparative study of the difference in cytopathologic diagnosis between EUS-FNA with or without suction in pancreatic and peripancreatic masses. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000878	A1 Falsche Population
(79)	NCT00036634	A Dose Escalation Study of Tenofovir Alafenamide in Treatment-Naive Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00036634	A1 Falsche Population
(80)	NCT00042289	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00042289	A1 Falsche Population
(81)	NCT00233519	Effects of SomatoKine (Iplex)Recombinant Human Insulin-like Growth Factor-1/Recombinant Human Insulin-like Growth Factor-binding Protein-3 (rhIGF-I/rhIGFBP-3) in Myotonic Dystrophy Type 1 (DM1). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00233519	A1 Falsche Population
(82)	NCT00235599	The IGFBP-3 Stimulation Test: A New Tool for the Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Children. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00235599	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(83)	NCT00351221	Research Study Using Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor-1/Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 for Children With Noonan Syndrome. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00351221	A1 Falsche Population
(84)	NCT00577577	Safety and Efficacy Study of Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor-I/Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 (rhIGF-I/rhIGFBP-3) In Myotonic Dystrophy Type 1. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00577577	A1 Falsche Population
(85)	NCT00679692	Evaluation the Growth Factors(IGF-1,IGFBP-3and HGH)in Patients With Chronic Liver Disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00679692	A1 Falsche Population
(86)	NCT00988338	Evaluation of Trinity Evolution in Patients Undergoing Foot and Ankle Fusion. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00988338	A1 Falsche Population
(87)	NCT01322802	Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III-IV or Recurrent Ovarian Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01322802	A1 Falsche Population
(88)	NCT01497899	Safety and Efficacy of E/C/F/TAF (Genvoya®) Versus E/C/F/TDF (Stribild®) in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01497899	A1 Falsche Population
(89)	NCT01565850	D/C/F/TAF Versus COBI-boosted DRV Plus FTC/TDF in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment Naive Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01565850	A1 Falsche Population
(90)	NCT01671787	A Phase 1b Study Assessing GS-7340 in Treatment-Naive Adults With Chronic Hepatitis B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01671787	A6 Studiendauer zu kurz
(91)	NCT01705574	Safety and Efficacy of E/C/F/TDF (Stribild®) Versus RTV-Boosted ATV Plus FTC/TDF (Truvada®) in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Women. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01705574	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(92)	NCT01780506	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of E/C/F/TAF (Genvoya®) Versus E/C/F/TDF (Stribild®) in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01780506	A1 Falsche Population
(93)	NCT01797445	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of E/C/F/TAF (Genvoya®) Versus E/C/F/TDF (Stribild®) in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01797445	A1 Falsche Population
(94)	NCT01815736	Switching From a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Fixed Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Participants. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01815736	A1 Falsche Population
(95)	NCT01818596	Open-label Safety Study of E/C/F/TAF (Genvoya®) in HIV-1 Positive Patients With Mild to Moderate Renal Impairment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01818596	A1 Falsche Population
(96)	NCT01854775	Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 Infected Antiretroviral Treatment-Naive Adolescents and Virologically Suppressed Children. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01854775	A1 Falsche Population
(97)	NCT01940471	Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Positive Hepatitis B. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940471	A1 Falsche Population
(98)	NCT01968551	Phase 3 Open-Label Study to Evaluate Switching From Optimized Stable Antiretroviral Regimens Containing Darunavir to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) Plus Darunavir (DRV) in Treatment Experienced HIV-1 Positive Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01968551	A1 Falsche Population
(99)	NCT02071082	Efficacy and Safety of E/C/F/TAF (Genvoya®) in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02071082	A5 Falsches Studiendesign

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(100)	NCT02121795	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Positive Participants Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing FTC/TDF. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02121795	A2 Falsche Intervention
(101)	NCT02269917	Study to Evaluate Efficacy and Safety of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Regimen Versus Boosted Protease Inhibitor (bPI) Along With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/TDF) Regimen in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Participants. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02269917	A1 Falsche Population
(102)	NCT02276612	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected Adolescents. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02276612	A1 Falsche Population
(103)	NCT02285114	Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing Regimen. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02285114	A1 Falsche Population
(104)	NCT02296853	Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide in Adults With Normal Hepatic Function and Severe Hepatic Impairment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296853	A6 Studiendauer zu kurz
(105)	NCT02345226	Study to Evaluate Switching From a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) to Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) FDC in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345226	A1 Falsche Population
(106)	NCT02345252	Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positive Adults Who Are Virologically Suppressed on Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345252	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(107)	NCT02357602	Dose Proportionality of TFV-DP After a Single Dose of GS-7340 in Women. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02357602	A1 Falsche Population
(108)	NCT02397694	Safety and Efficacy of Bictegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397694	A1 Falsche Population
(109)	NCT02424240	Growth Hormone (GH) Deficiency & Insulin Like Growth Factor 1 (IGF-I)/ Insulin Like Growth Factor Binding Protein 3 (IGFBP-3) Ratio. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02424240	A1 Falsche Population
(110)	NCT02431247	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) Versus a Regimen Consisting of Darunavir/Cobicistat FDC With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate FDC in Treatment-naive HIV Type 1 Infected Subjects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02431247	A1 Falsche Population
(111)	NCT02469246	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing ABC/3TC. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02469246	A1 Falsche Population
(112)	NCT02475135	Relative Bioavailability and Food Effect for Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Fixed Dose Combination. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475135	A1 Falsche Population
(113)	NCT02556333	Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide as Salvage ART. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556333	A1 Falsche Population
(114)	NCT02578550	A Bioequivalence Study of Darunavir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide, in the Presence of Cobicistat in Healthy Participants. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02578550	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(115)	NCT02600819	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of E/C/F/TAF Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Infected Adults on Chronic Hemodialysis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600819	A1 Falsche Population
(116)	NCT02603107	Safety and Efficacy of Switching From Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir Plus Either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/Lamivudine to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603107	A1 Falsche Population
(117)	NCT02603120	Safety and Efficacy of Switching From Dolutegravir and ABC/3TC or ABC/DTG/3TC to B/F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603120	A1 Falsche Population
(118)	NCT02607930	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607930	A1 Falsche Population
(119)	NCT02607956	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607956	A1 Falsche Population
(120)	NCT02616029	Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed HIV-1 Infected Adults Harboring the Archived Isolated NRTI Resistance Mutation M184V/M184I. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02616029	A1 Falsche Population
(121)	NCT02616783	Switching From a Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Containing Regimen to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed-Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Adults Aged = 60 Years. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02616783	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(122)	NCT02652624	Safety and Efficacy of Switching to a FDC of B/F/TAF From E/C/F/TAF, E/C/F/TDF, or ATV+RTV+FTC/TDF in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Women. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02652624	A1 Falsche Population
(123)	NCT02660905	HIV Drug Switch Followed by HCV Therapy in HIV-HCV Co-Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02660905	A1 Falsche Population
(124)	NCT02771054	Tenofovir Alafenamide Fumarate (TAF) Effect on Residual Intrathecal Immune Activation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02771054	A1 Falsche Population
(125)	NCT02815566	Bone Health in Aging HIV Infected Women. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02815566	A1 Falsche Population
(126)	NCT02836236	Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Negative Hepatitis B (China). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02836236	A1 Falsche Population
(127)	NCT02836249	Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Positive Hepatitis B (China). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02836249	A1 Falsche Population
(128)	NCT02842086	Safety and Efficacy of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide (F/TAF) Fixed-Dose Combination Once Daily for Pre-Exposure Prophylaxis in Men and Transgender Women Who Have Sex With Men and Are At Risk of HIV-1 Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02842086	A1 Falsche Population
(129)	NCT02859558	Early ART to Limit Infection and Establishment of Reservoir. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02859558	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(130)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02862548	A7 Keine Ergebnisse
(131)	NCT02881320	B/F/TAF FDC in HIV-1 Infected Virologically Suppressed Adolescents and Children. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02881320	A1 Falsche Population
(132)	NCT02904369	PK and PD Study of Oral F/TAF for HIV Prevention. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02904369	A1 Falsche Population
(133)	NCT02932150	Tenofovir Alafenamide (TAF) in Children and Adolescents With Chronic Hepatitis B Virus Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02932150	A7 Keine Ergebnisse
(134)	NCT02957864	Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate to Abacavir or Tenofovir Alafenamide. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02957864	A1 Falsche Population
(135)	NCT02957994	TAF Switch Study in Hepatitis B Monoinfection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02957994	A5 Falsches Studiendesign
(136)	NCT02962739	The Cellular Pharmacology of F-TAF in Dried Blood Spots. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02962739	A1 Falsche Population
(137)	NCT02979613	Efficacy and Safety of Switching From TDF to TAF in Adults With Chronic Hepatitis B Who Are Virologically Suppressed. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02979613	A7 Keine Ergebnisse
(138)	NCT02984852	Study to Evaluate the Relative Bioavailability of Fixed-dose Combination Tablet Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) as a Whole Tablet, as a Split Tablet, and as Crushed Tablet in Healthy Adult Participants. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02984852	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(139)	NCT02993237	Study to Assess the Acceptability/Swallowability of DRV-Containing FDC Tablets in HIV-1 Infected Adolescents, Using Matching Placebo Tablets. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02993237	A1 Falsche Population
(140)	NCT02995252	The HOPE Study: Characterizing Patients With Hepatitis B and C. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02995252	A5 Falsches Studiendesign
(141)	NCT02998320	Evaluation of Compliance With Treatment by Genvoya in HIV Post-exposure Prophylaxis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02998320	A1 Falsche Population
(142)	NCT03048422	Evaluating the Efficacy and Safety of Dolutegravir-Containing Versus Efavirenz-Containing Antiretroviral Therapy Regimens in HIV-1-Infected Pregnant Women and Their Infants. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03048422	A1 Falsche Population
(143)	NCT03067285	A Phase IV, Open-label, Randomised, Pilot Clinical Trial Designed to Evaluate the Potential Neurotoxicity of Dolutegravir/Lamivudine/Abacavir in Neurosymptomatic HIV Patients and Its Reversibility After Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide. DREAM Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03067285	A1 Falsche Population
(144)	NCT03092206	Changes in Insulin Sensitivity in Healthy Volunteers Taking Tenofovir Alafenamide (TAF)-Containing Antiretroviral Medication. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03092206	A1 Falsche Population
(145)	NCT03110380	Switching to a Fixed Dose Combination of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03110380	A1 Falsche Population
(146)	NCT03115736	TAF for HIV-HBV With Renal Dysfunction. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03115736	A5 Falsches Studiendesign

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(147)	NCT03122262	ADVANCE Study of DTG + TAF + FTC vs DTG + TDF + FTC and EFV + TDF+FTC in First-line Antiretroviral Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122262	A1 Falsche Population
(148)	NCT03126370	Effects of Ledipasvir/Sofosbuvir on the Pharmacokinetics and Renal Safety of Tenofovir Alafenamide (TAF). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03126370	A1 Falsche Population
(149)	NCT03180619	Safety and Efficacy of Switching to Tenofovir Alafenamide (TAF) From Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) and/or Other Oral Antiviral Treatment (OAV). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03180619	A5 Falsches Studiendesign
(150)	NCT03186482	RIFT: Effect of Rifampicin on Plasma PK of FTC, TAF and Intracellular TFV-DP & FTC-TP. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03186482	A1 Falsche Population
(151)	NCT03227861	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of (D/C/F/TAF) Once Daily Fixed Dose Combination (FDC) Regimen in Newly Diagnosed, Antiretroviral Treatment-naive Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infected Participants Receiving Care in a Test and Treat Model of Care. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03227861	A1 Falsche Population
(152)	NCT03241641	Switching From TDF to TAF vs. Maintaining TDF in Chronic Hepatitis B With Resistance to Adefovir or Entecavir. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03241641	A7 Keine Ergebnisse
(153)	NCT03251144	Relative Mitochondrial Toxicity of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs. Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03251144	A1 Falsche Population
(154)	NCT03275701	Evaluating BMD in Participants =50 Years Old Switching From EVG/COBI/FTC/TAF or EVG/COBI/FTC/TDF to ABC/DTG/3TC. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03275701	A1 Falsche Population
(155)	NCT03348163	(mo)BETTA Trial in Transwomen for Optimization of ART. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03348163	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(156)	NCT03350672	Validation of a Urine Assay to Measure Tenofovir Levels in Patients Taking Tenofovir Alafenamide. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03350672	A5 Falsches Studiendesign
(157)	NCT03356834	Change of Renal Function and Bone Mineral Density in CHB Patients Switch From TDF to TAF vs. Maintaining TDF. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03356834	A5 Falsches Studiendesign
(158)	NCT03405935	A Study to Evaluate Switching From an E/C/F/TAF FDC Regimen or a TDF Containing Regimen to B/F/TAF FDC in HIV-1 Infected Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03405935	A5 Falsches Studiendesign
(159)	NCT03425994	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide as Maintenance Treatment for HIV/HBV-coinfection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425994	A5 Falsches Studiendesign
(160)	NCT03434353	Study to Evaluate the Antiviral Activity of Inarigivir (GS-9992) Plus Tenofovir Alafenamide (TAF) for 12 Weeks in Adults With Chronic Hepatitis B (CHB). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03434353	A7 Keine Ergebnisse
(161)	NCT03446573	Switch Study to Evaluate Dolutegravir Plus Lamivudine in Virologically Suppressed Human Immunodeficiency Virus Type 1 Positive Adults (TANGO). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03446573	A1 Falsche Population
(162)	NCT03451032	Regional Multicenter Study to Evaluate Tolerability and Efficacy of TAF/FTC/RPV Combination (ODEFSEY ®) in Prevention of Sexual or Blood Exposure to HIV. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03451032	A1 Falsche Population
(163)	NCT03471624	Treatment Outcomes in Chronic Hepatitis B Patients on Sequential Therapy With Tenofovir Alafenamide (TAF). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03471624	A5 Falsches Studiendesign

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(164)	NCT03489239	Entecavir to TAF Switch. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03489239	A5 Falsches Studiendesign
(165)	NCT03493568	Switch From Dual Regimens Based on Dolutegravir Plus a Reverse Transcriptase Inhibitor to E/C/F/TAF in Virologically Suppressed, HIV-1 Infected Patients (Be-OnE). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03493568	A2 Falsche Intervention
(166)	NCT03499483	A Phase IV Open-label Evaluation of Safety, Tolerability, and Acceptability of a Fixed-dose Formulation of Bictegravir, Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) for Non-occupational Prophylaxis Following Potential Exposure to HIV-1. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03499483	A1 Falsche Population
(167)	NCT03502005	Efficacy, Safety & Tolerability of Switching EFV/TDF/FTC to BIC/FTC/TAF in Virologically Suppressed Adults With HIV-1. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03502005	A5 Falsches Studiendesign
(168)	NCT03510468	Impact of Weekly Administration of Rifapentine and Isoniazid on Steady State Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide in Healthy Volunteers (YODA). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03510468	A1 Falsche Population
(169)	NCT03532425	B/F/TAF vs Atripla Double-Blind Switch Study in HIV-1 Infected Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03532425	A2 Falsche Intervention
(170)	NCT03547908	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment Naive, HIV-1 and Hepatitis B Co-Infected Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03547908	A2 Falsche Intervention
(171)	NCT03549312	Switch to Genvoya Followed by HCV Therapy With Epclusa in Patients With HIV/HCV Co-Infection on Methadone. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03549312	A1 Falsche Population
(172)	NCT03549689	Effect of Reducing Nucleotide Exposure on Bone Health (ReNew). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03549689	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(173)	NCT03559790	Treatment Efficacy and Safety of TDF-TAF Switch Study in South Korea. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03559790	A5 Falsches Studiendesign
(174)	NCT03566030	Switching From Tenofovir Disoproxi Fumarate to Tenofovir Alafenamide in Chronic Hepatitis B Patients With Antiviral Resistance. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03566030	A5 Falsches Studiendesign
(175)	NCT03577470	An Italian Observation of Antiretroviral Treatment in Participants Taking Darunavir/ Cobicistat Plus Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Fumarate. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03577470	A5 Falsches Studiendesign
(176)	PACTR201604001592143	Premaquick Pre-induction Cervical Assessmen Trial. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201604001592143	A2 Falsche Intervention
(177)	PER-017-17	A5354/EARLIER (EARLY ART TO LIMIT INFECTION AND ESTABLISHMENT OF RESERVOIR). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-017-17	A1 Falsche Population
(178)	PER-054-16	MERLÍN Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-054-16	A1 Falsche Population
(179)	RBR-9bryw6	Rehabilitation with use of games in patients with Parkinson‘s disease. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-9bryw6	A1 Falsche Population
WHO-ICTRP (Advanced-Suche)			
(180)	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: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611001206910	A6 Studiendauer zu kurz
(181)	ACTRN12616000129482	Adoptive Immunotherapy for Liver Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000129482	A5 Falsches Studiendesign

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(182)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000898459	A7 Keine Ergebnisse
(183)	ACTRN12616001260415	A study to evaluate safety and tolerability of GS -5801 in healthy subjects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001260415	A1 Falsche Population
(184)	ACTRN12616001375448	A Phase 1b Study Evaluating the Safety and Tolerability of GS-5801 in Patients with Chronic Hepatitis B. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001375448	A2 Falsche Intervention
(185)	ACTRN12616001646437	Study in Healthy Volunteers to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and the Effect of Food on GS 9688. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001646437	A1 Falsche Population
(186)	ACTRN12617000235303	A Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GS-9688 in Patients with Chronic Hepatitis B. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000235303	A2 Falsche Intervention
(187)	ACTRN12617000700336	A Phase 1 Study in Healthy Volunteers to Evaluate UDP glucuronosyl transferase (UGT) and Cytochrome (CYP) P450 - Mediated Drug-Drug Interactions Between GS-9688 and Probe Drugs. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000700336	A1 Falsche Population
(188)	ACTRN12618000987268	A study to investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of AB-506 in Healthy Subjects and Subjects with Chronic HBV Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000987268	A2 Falsche Intervention
(189)	ChiCTR-TRC-13003166	Drug users comprehensive intervention project. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-13003166	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(190)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/01/004317	A1 Falsche Population
(191)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/01/004329	A1 Falsche Population
(192)	CTRI/2017/09/009945	Evaluating the movement of drug within the body, Safety and antiviral efficacy of Tenofovir Alafenamide in teenager Patients With Chronic Hepatitis B Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/09/009945	A7 Keine Ergebnisse
(193)	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: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000785-37-Outside-EU/EEA	A7 Keine Ergebnisse
(194)	EUCTR2016-004646-29-ES	DREAM study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004646-29-ES	A2 Falsche Intervention
(195)	EUCTR2017-004137-91-ES	A single-arm, open-label, multicenter phase IV trial to evaluate the efficacy and safety of elvitegravir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir alfa-namide as first-line treatment in naïve patients with HIV-1 infection with severe immunosuppression. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004137-91-ES	A5 Falsches Studiendesign
(196)	IRCT201311124076N13	Efficacy of peer education on HIV-related high risk behaviors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201311124076N13	A5 Falsches Studiendesign
(197)	ISRCTN05628482	Dried blood spot testing in UK prisons. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN05628482	A5 Falsches Studiendesign

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(198)	ISRCTN46836853	A cluster randomised controlled trial of an educational and organisational intervention to expand antiretroviral treatment access in public-sector primary care clinics in South Africa: the STRETCH (Streamlining Tasks and Roles to Expand Treatment and Care for HIV) trial. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN46836853	A2 Falsche Intervention
(199)	ISRCTN55976458	Workplace AIDS prevention - a randomised controlled trial of community engagement by employees of motor dealers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN55976458	A2 Falsche Intervention
(200)	JPRN-JapicCTI-142591	A Phase 3b Open-label Study of the Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142591	A2 Falsche Intervention
(201)	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: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025378	A2 Falsche Intervention
(202)	JPRN-UMIN000026465	Comparison between tenofovir alafenamide and entecavir in the efficacy and safety for chronic hepatitis B patients treatment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026465	A5 Falsches Studiendesign
(203)	JPRN-UMIN000029099	Effectiveness and safety of tenofovir alafenamide for chronic hepatitis B patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029099	A5 Falsches Studiendesign
(204)	JPRN-UMIN000030661	The study for usefulness of switching nucleoside/nucleotide analogues (NAs) to tenofovir alafenamide fumarate in patients with chronic HBV infection treated with other NAs. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030661	A5 Falsches Studiendesign
(205)	JPRN-UMIN000032201	Randomized control study to evaluate efficacy and safety of tenofovir alafenamide fumarate for chronically HBV-infected patients treated with entecavir. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032201	A7 Keine Ergebnisse

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(206)	JPRN-UMIN 000032728	Non-randomized control study of the evaluation for the switching entecavir to tenofovir alafenamide fumarate in patients with chronic HBV infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032728	A5 Falsches Studiendesign
(207)	NCT01671787	A Phase 1b Study Assessing GS-7340 in Treatment-Naive Adults With Chronic Hepatitis B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01671787	A6 Studiendauer zu kurz
(208)	NCT01854775	Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 Infected Antiretroviral Treatment-Naive Adolescents and Virologically Suppressed Children. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01854775	A1 Falsche Population
(209)	NCT01940341	Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Negative Hepatitis B. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940341	A1 Falsche Population
(210)	NCT01940471	Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Positive Hepatitis B. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940471	A1 Falsche Population
(211)	NCT02071082	Efficacy and Safety of E/C/F/TAF (Genvoya®) in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02071082	A2 Falsche Intervention
(212)	NCT02296853	Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide in Adults With Normal Hepatic Function and Severe Hepatic Impairment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296853	A6 Studiendauer zu kurz
(213)	NCT02836236	Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Negative Hepatitis B (China). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02836236	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(214)	NCT02836249	Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Positive Hepatitis B (China). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02836249	A1 Falsche Population
(215)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02862548	A7 Keine Ergebnisse
(216)	NCT02932150	Tenofovir Alafenamide (TAF) in Children and Adolescents With Chronic Hepatitis B Virus Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02932150	A7 Keine Ergebnisse
(217)	NCT02957994	TAF Switch Study in Hepatitis B Monoinfection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02957994	A5 Falsches Studiendesign
(218)	NCT02979613	Efficacy and Safety of Switching From TDF to TAF in Adults With Chronic Hepatitis B Who Are Virologically Suppressed. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02979613	A7 Keine Ergebnisse
(219)	NCT02995252	The HOPE Study: Characterizing Patients With Hepatitis B and C. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02995252	A5 Falsches Studiendesign
(220)	NCT03115736	TAF for HIV-HBV With Renal Dysfunction. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03115736	A5 Falsches Studiendesign
(221)	NCT03180619	Safety and Efficacy of Switching to Tenofovir Alafenamide (TAF) From Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) and/or Other Oral Antiviral Treatment (OAV). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03180619	A5 Falsches Studiendesign
(222)	NCT03241641	Switching From TDF to TAF vs. Maintaining TDF in Chronic Hepatitis B With Resistance to Adefovir or Entecavir. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03241641	A7 Keine Ergebnisse

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(223)	NCT03251144	Relative Mitochondrial Toxicity of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs. Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03251144	A1 Falsche Population
(224)	NCT03356834	Change of Renal Function and Bone Mineral Density in CHB Patients Switch From TDF to TAF vs. Maintaining TDF. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03356834	A5 Falsches Studiendesign
(225)	NCT03434353	Study to Evaluate the Antiviral Activity of Inarigivir (GS-9992) Plus Tenofovir Alafenamide (TAF) for 12 Weeks in Adults With Chronic Hepatitis B (CHB). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03434353	A7 Keine Ergebnisse
(226)	NCT03471624	Treatment Outcomes in Chronic Hepatitis B Patients on Sequential Therapy With Tenofovir Alafenamide (TAF). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03471624	A5 Falsches Studiendesign
(227)	NCT03489239	Entecavir to TAF Switch. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03489239	A5 Falsches Studiendesign
(228)	NCT03547908	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment Naive, HIV-1 and Hepatitis B Co-Infected Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03547908	A2 Falsche Intervention
(229)	NCT03549689	Effect of Reducing Nucleotide Exposure on Bone Health (ReNew). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03549689	A1 Falsche Population
(230)	NCT03559790	Treatment Efficacy and Safety of TDF-TAF Switch Study in South Korea. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03559790	A7 Keine Ergebnisse
(231)	NCT03566030	Switching From Tenofovir Disoproxi Fumarate to Tenofovir Alafenamide in Chronic Hepatitis B Patients With Antiviral Resistance. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03566030	A5 Falsches Studiendesign

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(232)	NTR3974	Immunomodulatory effects of Inulin-type fructans in a hepatitis B vaccination study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 24.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3974	A1 Falsche Population
PharmNet.Bund			
(233)	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: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(234)	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: 17.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	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 4-158 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 4-158 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-158 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS108

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
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-negativer CHB
Methoden		
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	Protokoll Amendment 1 (12. Juli 2013): – Erweiterung der verblindeten Phase von 48 Wochen auf 96 Wochen und Hinzunahme von Woche 96 Analysen zu den weiteren sekundären Endpunkten – Änderung des primären Endpunkts von Erreichen einer Plasma-HBV-DNA von <69 IU/mL zu Woche 48 zu Plasma-HBV-DNA von <29 IU/mL – Ersetzen der eGFR durch Serumkreatinin als sekundäres Sicherheitsendpunkt – Erweiterung der Dauer der augenärztlichen Substudie auf 144 Wochen mit zusätzlichen augenärztlichen Untersuchungen zu Woche 72, 96 und 144 – Klärung und Änderung der Einschlusskriterien – Aktualisierung des statistischen Abschnitts zur Wiedergabe der Änderungen der Endpunkte und besseren Definition der Analysen der sekundären Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte – Anpassung der Anzahl der Patienten in der Pharmakokinetik Substudie von 30 zu ungefähr 16 Patienten – Hinzufügen des Abschnitts 7.5.7, Management von potentiellen posterioren Uveitis Fällen, und Abschnitt 8.3, Anpassungen die die Multiplizität betreffen Protokoll Amendment 2 (4. Dezember 2013): – Herabsetzen der Einschlusskriterien für

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		die $eGFR_{CG}$ von ≥60 mL/min auf ≥50 mL/min. – Klärung und Änderung der Einschlusskriterien – Hinzunahme einer Klarstellung bezüglich der Patienten, denen ein abendlicher Studienpräparat-Plan zugeteilt wurde – Aktualisierung der statistischen Analysemethode für sekundäre Endpunkte um dem TAF HIV Phase 3 Entwicklungsprogramm zu entsprechen – Hinzunahme von Cystatin C zu den Baseline-Untersuchungen – Aktualisierung der Darreichungsform von TDF – Aktualisierung der Information zur Handhabung potentieller Nephrotoxizität – Hinzunahme eines Reflex-Tests für HEV bei Auftreten einer ALT-Erhöhung <u>Protokoll Amendment 2.1 (20. Februar 2015):</u> Länderspezifisches Amendment für China. Zusätzlich 150 chinesische Probanden (TAF vs. TDF: 100 vs. 50). – Hinzunahme der Anzahl der Patienten, die in China randomisiert werden sollen – Klärung, dass die zu allen Visiten durchzuführende DXA-Prozedur nur in den Zentren durchgeführt werden muss, die die Möglichkeit dazu haben – Klärung, dass die Bestimmung des Frakturrisikos zu Baseline nur in Zentren mit DXA durchgeführt werden muss – Hinzunahme des HEV-Tests als Reflex-Test für Patienten, die die Studienmedikation unterbrochen haben und eine bestätigte ALT Erhöhung haben – Aktualisierung der Gilead Sciences Grading Scale <u>Protokoll Amendment 2.2 (13. September 2016):</u> Spezifisches Amendment für Studienzentrum in Hong-Kong. – Aktualisierung der statistischen Methoden für die sekundären

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Endpunkte entsprechend der Beschreibung im statistischen Analyseplan (SAP) – Hinzunahme der Ultraschalluntersuchung der Leber hinsichtlich HCC alle 24 Wochen von Woche 96 Visite bis Woche 144. – Hinzunahme des FRAX eCRF zu Baseline <u>Protokoll Amendment 3 (05. Februar 2016):</u> – Erweiterung der Dauer der verblindeten Studienphase um ein weiteres Jahr (von Woche 96 bis Woche 144) – Erweiterung der Dauer der Opel-Label Phase um weitere vier Jahre (von Woche 144 bis Woche 384) – Hinzunahme von zehn Visiten (Woche 168, 192, 216, 240, 264, 288, 312, 336, 360 und 384) in den zusätzlichen 5 Jahren der Studienlaufzeit – Hinzunahme der Ultraschalluntersuchung der Leber hinsichtlich HCC alle 24 Wochen von Woche 96 Visite bis Woche 384. – Hinzunahme eines DXA Scan von Wirbelsäule und Hüfte zu Woche 120 – Hinzunahme des FRAX eCRF zu Baseline <u>Protokoll Amendment 3.1 (23. Februar 2016):</u> Länderspezifisches Amendment für China, welches, abgesehen von der Hinzunahme des FRAX eCRF zu Baseline, alle Änderungen von Amendment 3 beinhaltet. <u>Protokoll Amendment 3.2 (22. März 2016):</u> Länderspezifisches Amendment für Frankreich. – Beschreibung von Carbamazepin, Oxacarbazepin, Phenobarbital und Phenytoin als verbotene Medikation – Klärung der Handhabung von potentieller Nephrotoxizität und potentieller posterioren Uveitis <u>Protokoll Amendment 3.3 (06. September 2016):</u> Länderspezifisches Amendment für Japan.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		– Hinzunahme der Erklärung, dass die Studie nach Zulassung der Studienmedikation durch das japanische Ministerium für Gesundheit, Arbeit und Soziales als post-marketing Studie bezeichnet wird. – Hinzunahme einer Erklärung, dass die Studie nach Zulassung von TAF in Japan in Vereinbarung mit den GPSP durchgeführt wird.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** [1] Fähig, eine schriftliche Einwilligungserklärung, die vor dem Start des Studienprozedere eingeholt werden musste, zu verstehen und zu unterschreiben. [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 >2 Jahre in der Postmenopause). [3] Gesicherte Diagnose einer CHB (HBsAg-positiv >6 Monate). [4] HBeAg-negative CHB, wie folgt: • HBeAg-negativ und anti-HBe-positiv zum Screening • HBV-DNA ≥2 x 10^4 IU/mL zum Screening • Serum ALT-Spiegel >60 U/L (Männer) oder >38 U/L (Frauen) und ≤10-facher ULN (Zentrallabor) [5] Nicht-vorbehandelte Patienten (definiert durch <12 Wochen orale antivirale Therapie mit einem NA) oder vorbehandelte Patienten (definiert als Patienten, die alle Einschlusskriterien erfüllten [einschließlich HBV-DNA und ALT Serumkreatinin] und ≥12 Wochen vorherige Behandlung mit NA) 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. [6] IFN-basierte (pegylierte oder nicht-pegylierte) Behandlungen mussten mindestens 6 Monate vor der ersten Visite beendet werden. [7] $eGFR_{CG}$ ≥50 mL/min, basierend auf Serumkreatinin und Körpergewicht zum Screening, wie folgt:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		$\frac{(140\text{-Alter in Jahren})\cdot(\text{Gewicht in Kilo})}{72\cdot(\text{Serum Kreatinin in mg/dL})}$ (Hinweis: Geschätzte Rate wurde bei den Frauen mit 0,85 multipliziert.) [8] Normales Elektrokardiogramm (EKG) (oder, wenn abnormal, durch den Prüfarzt als nicht klinisch relevant bestätigt) [9] Bereit und in der Lage, alle Anforderungen der Studie zu erfüllen. **Ausschlusskriterien:** [1] Schwangere oder stillende Frauen oder Kinderwunsch während der Studie. [2] Männer und Frauen im gebärfähigen Alter, die eine effektive, durch das Studienprotokoll spezifizierte, Kontrazeptionsmethode nicht benutzen wollen [3] Koinfektionen mit HCV, HIV oder HDV [4] Patienten mit nachgewiesenem HCC [5] Jede histologisch nachgewiesene, klinische Leberdekompensation (z. B. Aszites, Enzephalopathie oder Varizenblutung) [6] Abnormale hämatologische und biochemische Parameter, wie folgt: • Hämoglobin <10 g/dL • Absolute Neutrophilenzahl <750/mm³ • Thrombozytenzahl ≤50.000/mm³ • Gesamtbilirubin >2,5-facher ULN • Lebertransaminasen AST oder ALT >10-facher ULN • Albumin <3,0 mg/dL • Der Patient musste eine adäquate Blutgerinnung aufweisen, definiert durch International Normalized Ratio ≤1,5-facher ULN [7] Organ- oder Knochenmarktransplantation. [8] Erhebliche Nieren-, Herz-Kreislauf-, Lungen- oder neurologischen Erkrankungen nach Ermessen des Prüfarztes. [9] Erhebliche Knochenerkrankungen (z. B. Knochenerweichung, chronische Osteomyelitis, Osteogenesis Imperfecta, Osteochondrose) oder mehrere Knochenfrakturen. [10] Vorgeschichte einer Malignität innerhalb der letzten fünf Jahre (vor dem

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Screening) abgesehen von einem kutanen Kaposi-Sarkom, Basalzellkarzinom oder resezierten, nicht-invasiven kutanen Plattenepithelkarzinom. Patienten mit einer malignen Erkrankung wurden nicht eingeschlossen. [11] In Therapie mit Immunmodulatoren (z. B. Kortikosteroide), investigativen Wirkstoffen, nephrotoxischen Stoffen oder Stoffen, die renale Ausscheidungen modifizieren. [12] Bekannte Überempfindlichkeit auf Studienmedikamente, Metaboliten oder Rezepturbestandteile. [13] Patienten mit vorherigem Alkohol- oder Drogenmissbrauch wurden durch Ermessen des Prüfarztes beurteilt, um einen potentiellen Einfluss auszuschließen. [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. [15] Patienten mit einer verbotenen Komedikation (gemäß Protokoll), Medikation oder Sonstigem mit einer mindestens 30 Tage langen Washout-Phase.
4b	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).
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	**Primäre Zielkriterien:** • Bewertung der Wirksamkeit von TAF im Vergleich zu TDF zur Behandlung von HBeAg-negativer CHB anhand des Erreichens einer Plasma-HBV-DNA von <29 IU/mL zu Woche 48 bei nicht-vorbehandelten und vorbehandelten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von TAF im Vergleich zu TDF zur Behandlung von HBeAg-negativer CHB zu Woche 48 bei nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten **Sekundäre Zielkriterien:** • Bewertung der Wirksamkeit von TAF im Vergleich zu TDF anhand des Erreichens einer Plasma HBV-DNA von <29 IU/mL zu Woche 96 und 144 • Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung) zu Woche 48, 96 und 144 • Serologisches Ansprechen (HBsAg-Verlust und Serokonversion) zu Woche 48, 96 und 144
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	– Veränderung ab Baseline in log_{10} HBV-DNA, log_{10} HBsAg und ALT wurden als sekundäre Wirksamkeitsendpunkte im SAP hinzugefügt – Das randomisierte Analyse-Set wurde nicht im Protokoll definiert aber im SAP hinzugefügt – Behandlungsabhängige Proteinurie war nicht als sekundärer Sicherheitsendpunkt in Amendment 3.1 eingeschlossen und wurde zum SAP hinzugefügt – Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von TAF im Vergleich zu TDF zur Behandlung von HBeAg-negativer CHB nach Woche 48 während der verblindeten Phase bei vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten war kein sekundäres Studienziel und wurde zum SAP hinzugefügt
7	Fallzahl	
7a	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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der Anteil Patienten mit HBV-DNA <29 IU/mL im TDF-Arm bei 91% liegt. Ähnliche Ansprechraten wurden bereits in der entscheidenden Phase-III-Studie von Viread beobachtet, in der Patienten mit HBeAg-negativer CHB behandelt wurden (Studie GS-US-174-0102).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Ein externes multidisziplinäres Datenkontrollkomitee 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.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interaktives Voice/Web Response System (IVRS/IWRS) basierend auf einer dynamischen Allokationsmethode
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte in einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 und wurde stratifiziert nach: • Plasma HBV-DNA ($<10^7$ IU/mL, 10^7-10^8 IU/mL, $\geq 10^8$ IU/mL) • Oraler antiviraler Therapiestatus (nicht-vorbehandelt vs. vorbehandelt) beim Screening
9	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.
10	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)
11	Verblindung	
11a	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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	**Double-dummy-Design:** Keine beabsichtigte Ähnlichkeit der Interventionen. Um die Verblindung zu 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	**Populationen** <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); die Analyse erfolgte entsprechend der durch die Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppe <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 ersten 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 begangen haben (sekundäres Analyse-Set für die Wirksamkeits-Analyse); Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation <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 und anti-HBs-negativ oder fehlende Werte zu Baseline hatten; die Analyse erfolgte entsprechend der durch die Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppe <u>Hüft-DXA-Analyse-Set</u> Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden Hüft-Knochendichte-Wert zu Baseline haben; Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation Wirbelsäule-DXA-Analyse-Set Alle Patienten die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden Wirbelsäule-Knochendichte-Wert zu Baseline haben; Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation **Wirksamkeitsanalyse** Primäre Analyse basierend auf dem FAS-Set, sekundäre Analyse basierend auf dem Per Protokoll-Set Primärer Endpunkt: Anteil der Patienten mit Plasma HBV-DNA von <29 IU/mL zu Woche 48, definiert durch Missing=Failure-Algorithmus Analysefenster zu Woche 48: Tag 322 bis einschließlich Tag 363 Analysefenster zu Woche 96: Tag 644 bis einschließlich Tag 713 Analysefenster zu Woche 144: Tag 966 bis einschließlich Tag 1091 Die Nichtunterlegenheit wurde anhand eines konventionellen 95%-KI-Ansatzes (2-seitig), mit einer Nichtunterlegenheit zur 10%-Grenze getestet. Die durch Stratifizierung-gewichtete Differenz und das 95%-KI basiert auf einem Mantel-Haenszel (MH)-Anteil, adjustiert durch Stratifizierung nach HBV-DNA zu Baseline und oral antiviralen Therapiestatus. Sekundäre Endpunkte: • Anteil der Patienten mit Plasma HBV-DNA von <29 IU/mL zu Woche 96, 144, 240 und 384 • Veränderung HBV-DNA durch Observed-Auswertung (z. B.: ohne fehlende Werte) • ALT-Normalisierung, definiert durch Missing=Failure-Algorithmus • HBsAg-Verlust durch Observed-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Auswertung (z. B.: ohne fehlende Werte) • Fibrose Analyse **Sicherheitsanalyse:** • UE • SUE • UE Grad 3-4 • Therapieabbrüche aufgrund von UE • Nierenerkrankungen • Veränderungen der Knochendichte/Frakturen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen:** • Alter (<50, ≥50 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Rasse (asiatisch, nicht-asiatisch) • HBV-DNA zu Baseline(<10^7 IU/mL, ≥10^7 IU/mL) • Oral antiviraler Therapiestatus (vorbehandelt, nicht-vorbehandelt) • Region (Ostasien, Europa, Nordamerika, Andere) • Adhärenz (<95%, ≥95%) • HBV-Genotyp (A/D, B/C, Andere) • ALT zu Baseline (Zentrallabor) (≤ULN, >ULN) • FibroTest Score zu Baseline (<0,75, ≥0,75)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	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=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
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening erster Patient: 12. September 2013 Letzte Beobachtung für den Studienbericht zu Woche 96: 14. Oktober2016

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Letzte Beobachtung für den Studienbericht zu Woche 144: 08. September 2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie laufend

a: nach CONSORT 2010.

ALT=Alaninaminotransferase, anti-HBe=Antikörper gegen HBeAg, anti-HBs=Antikörper gegen HBsAg, AST=Aspartataminotransferase, CHB=Chronische Hepatitis B, DNA=Desoxyribonukleinsäure, DXA=Dual-Röntgen-Absorptiometrie, eCRF=Electronic Case Report Form, eGFR=Geschätze glomeruläre Filtrationsrate, $eGFR_{CG}$=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault, EKG=Elektrokardiogramm, FAS=Full-Analysis-Set, FRAX=Fracture Risk Assessment Tool, GPSP=Good Post-marketing Study Practice, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBsAg=Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, HCC=Hepatozelluläres Karzinom, HCV=Hepatitis-C-Virus, HDV=Hepatitis-D-Virus, HEV=Hepatitis-E-Virus, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, IFN=Interferon, IU=Internationale Einheit, IVRS/IWRS=Interaktives Voice/Web Response System, KI=Konfidenzintervall, MH=Mantel-Haenszel, NA=Nukleos(t)id-Analogon, SAP=Statistischer Analyseplan, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, UE=Unerwünschtes Ereignis, ULN=Obergrenze des Normbereichs

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

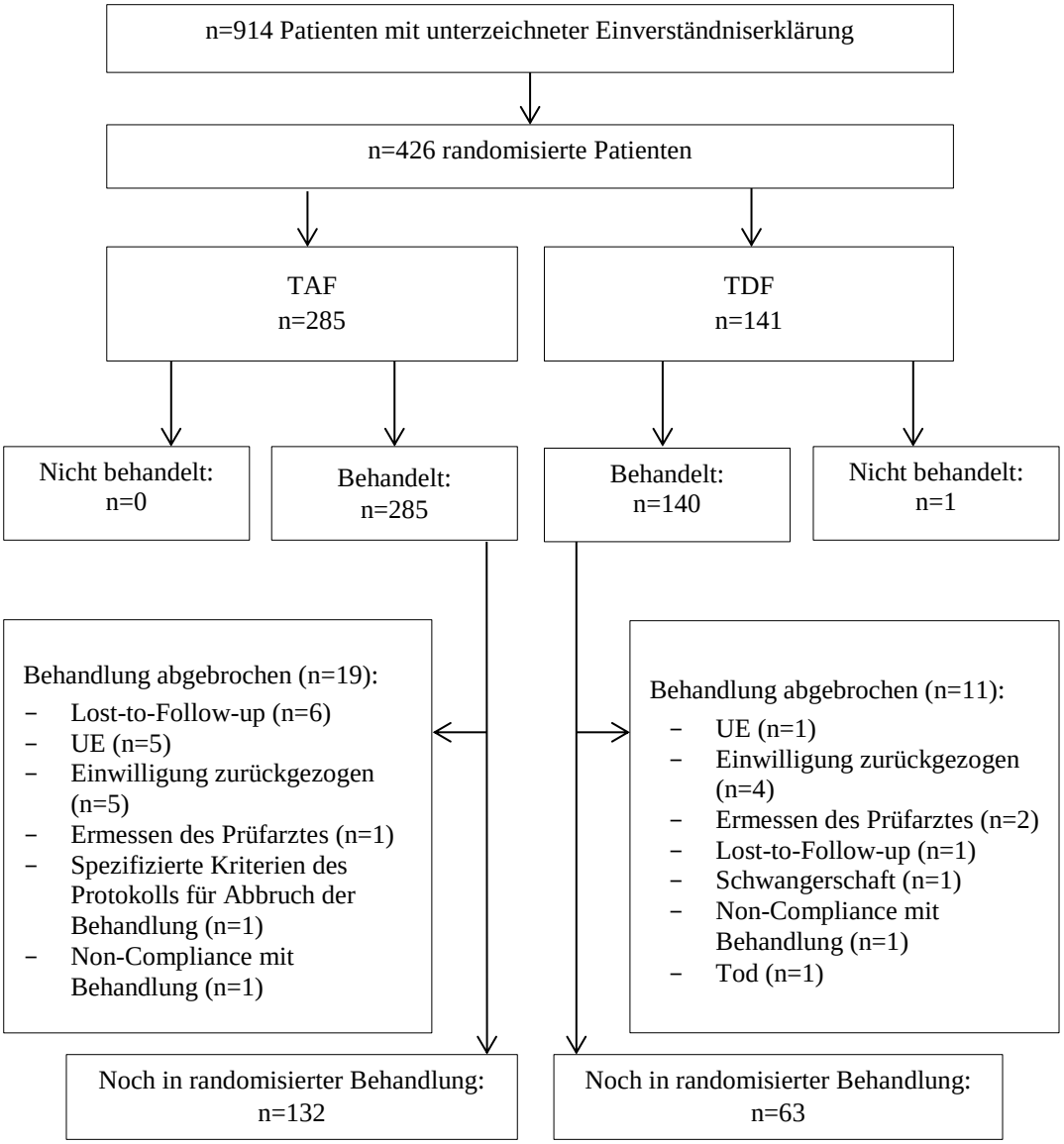


Abbildung 437: Flow-Chart der Studie GS108 zu Woche 96

Tabelle 4-159 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS108-C

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
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-negativer CHB
Methoden		
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	Protokoll Amendment 1 (12. Juli 2013): – Erweiterung der verblindeten Phase von 48 Wochen auf 96 Wochen und Hinzunahme von Woche 96 Analysen zu den weiteren sekundären Endpunkten – Änderung des primären Endpunkts von Erreichen einer Plasma-HBV-DNA von <69 IU/mL zu Woche 48 zu Plasma-HBV-DNA von <29 IU/mL – Ersetzen der eGFR durch Serumkreatinin als sekundäres Sicherheitsendpunkt – Erweiterung der Dauer der augenärztlichen Substudie auf 144 Wochen mit zusätzlichen augenärztlichen Untersuchungen zu Woche 72, 96 und 144 – Klärung und Änderung der Einschlusskriterien – Aktualisierung des statistischen Abschnitts zur Wiedergabe der Änderungen der Endpunkte und besseren Definition der Analysen der sekundären Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte – Anpassung der Anzahl der Patienten in der Pharmakokinetik Substudie von 30 zu ungefähr 16 Patienten – Hinzufügen des Abschnitts 7.5.7, Management von potentiellen posterioren Uveitis Fällen, und Abschnitt 8.3, Anpassungen die die Multiplizität betreffen Protokoll Amendment 2 (4. Dezember 2013): – Herabsetzen der Einschlusskriterien für

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		die $eGFR_{CG}$ von ≥60 mL/min auf ≥50 mL/min. – Klärung und Änderung der Einschlusskriterien – Hinzunahme einer Klarstellung bezüglich der Patienten, denen ein abendlicher Studienpräparat-Plan zugeteilt wurde – Aktualisierung der statistischen Analysemethode für sekundäre Endpunkte um dem TAF HIV Phase 3 Entwicklungsprogramm zu entsprechen – Hinzunahme von Cystatin C zu den Baseline-Untersuchungen – Aktualisierung der Darreichungsform von TDF – Aktualisierung der Information zur Handhabung potentieller Nephrotoxizität – Hinzunahme eines Reflex-Tests für HEV bei Auftreten einer ALT-Erhöhung <u>Protokoll Amendment 2.1 (20. Februar 2015):</u> Länderspezifisches Amendment für China. Zusätzlich 150 chinesische Probanden (TAF vs. TDF: 100 vs. 50). – Hinzunahme der Anzahl der Patienten, die in China randomisiert werden sollen – Klärung, dass die zu allen Visiten durchzuführende DXA-Prozedur nur in den Zentren durchgeführt werden muss, die die Möglichkeit dazu haben – Klärung, dass die Bestimmung des Frakturrisikos zu Baseline nur in Zentren mit DXA durchgeführt werden muss – Hinzunahme des HEV-Tests als Reflex-Test für Patienten, die die Studienmedikation unterbrochen haben und eine bestätigte ALT Erhöhung haben – Aktualisierung der Gilead Sciences Grading Scale <u>Protokoll Amendment 2.2 (13. September 2016):</u> Spezifisches Amendment für Studienzentrum in Hong-Kong. – Aktualisierung der statistischen Methoden für die sekundären

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Endpunkte entsprechend der Beschreibung im SAP – Hinzunahme der Ultraschalluntersuchung der Leber hinsichtlich HCC alle 24 Wochen von Woche 96 Visite bis Woche 144. – Hinzunahme des FRAX eCRF zu Baseline <u>Protokoll Amendment 3 (05. Februar 2016):</u> – Erweiterung der Dauer der verblindeten Studienphase um ein weiteres Jahr (von Woche 96 bis Woche 144) – Erweiterung der Dauer der Opel-Label Phase um weitere vier Jahre (von Woche 144 bis Woche 384) – Hinzunahme von zehn Visiten (Woche 168, 192, 216, 240, 264, 288, 312, 336, 360 und 384) in den zusätzlichen 5 Jahren der Studienlaufzeit – Hinzunahme der Ultraschalluntersuchung der Leber hinsichtlich HCC alle 24 Wochen von Woche 96 Visite bis Woche 384. – Hinzunahme eines DXA Scan von Wirbelsäule und Hüfte zu Woche 120 – Hinzunahme des FRAX eCRF zu Baseline <u>Protokoll Amendment 3.1 (23. Februar 2016):</u> Länderspezifisches Amendment für China, welches, abgesehen von der Hinzunahme des FRAX eCRF zu Baseline, alle Änderungen von Amendment 3 beinhaltet. <u>Protokoll Amendment 3.2 (22. März 2016):</u> Länderspezifisches Amendment für Frankreich. – Beschreibung von Carbamazepin, Oxacarbazepin, Phenobarbital und Phenytoin als verbotene Medikation – Klärung der Handhabung von potentieller Nephrotoxizität und potentieller posterioren Uveitis <u>Protokoll Amendment 3.3 (06. September 2016):</u> Länderspezifisches Amendment für Japan. – Hinzunahme der Erklärung, dass die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studie nach Zulassung der Studienmedikation durch das japanische Ministerium für Gesundheit, Arbeit und Soziales als post-marketing Studie bezeichnet wird. Hinzunahme einer Erklärung, dass die Studie nach Zulassung von TAF in Japan in Vereinbarung mit den GPSP durchgeführt wird.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** [1] Fähig, eine schriftliche Einwilligungserklärung, die vor dem Start des Studienprozedere eingeholt werden musste, zu verstehen und zu unterschreiben. [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 >2 Jahre in der Postmenopause). [3] Gesicherte Diagnose einer CHB (HBsAg-positiv >6 Monate). [4] HBeAg-negative CHB, wie folgt: • HBeAg-negativ und anti-HBe-positiv zum Screening • HBV-DNA ≥2 x 10^4 IU/mL zum Screening • Serum ALT-Spiegel >60 U/L (Männer) oder >38 U/L (Frauen) und ≤10-facher ULN (Zentrallabor) zum Screening [5] Nicht-vorbehandelte Patienten (definiert durch <12 Wochen orale antivirale Therapie mit einem NA) oder vorbehandelte Patienten (definiert als Patienten, die alle Einschlusskriterien erfüllten [einschließlich HBV-DNA und ALT Serumkreatinin] und ≥12 Wochen vorherige Behandlung mit NA) 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. [6] IFN-basierte (pegylierte oder nicht-pegylierte) Behandlungen mussten mindestens 6 Monate vor der ersten Visite beendet werden. [7] $eGFR_{CG}$ ≥50 mL/min, basierend auf Serumkreatinin und Körpergewicht zum Screening, wie folgt:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		$\frac{(140\text{-Alter in Jahren})\cdot(\text{Gewicht in Kilo})}{72\cdot(\text{Serum Kreatinin in mg/dL})}$ (Hinweis: Geschätzte Rate wurde bei den Frauen mit 0,85 multipliziert.) [8] Normales EKG (oder, wenn abnormal, durch den Prüfarzt als nicht klinisch relevant bestätigt) [9] Bereit und in der Lage, alle Anforderungen der Studie zu erfüllen. **Ausschlusskriterien:** [1] Schwangere oder stillende Frauen oder Kinderwunsch während der Studie. [2] Männer und Frauen im gebärfähigen Alter, die eine effektive, durch das Studienprotokoll spezifizierte, Kontrazeptionsmethode nicht benutzen wollen [3] Koinfektionen mit HCV, HIV oder HDV [4] Patienten mit nachgewiesenem HCC [5] Jede histologisch nachgewiesene, klinische Leberdekompensation (z. B. Aszites, Enzephalopathie oder Varizenblutung) [6] Abnormale hämatologische und biochemische Parameter, wie folgt: • Hämoglobin <10 g/dL • Absolute Neutrophilenzahl <750/mm³ • Thrombozytenzahl ≤50.000/mm³ • Gesamtbilirubin >2,5-facher ULN • Lebertransaminasen AST oder ALT >10-facher ULN • Albumin <3,0 mg/dL • Der Patient musste eine adäquate Blutgerinnung aufweisen, definiert durch International Normalized Ratio ≤1,5-facher ULN [7] Organ- oder Knochenmarktransplantation. [8] Erhebliche Nieren-, Herz-Kreislauf-, Lungen- oder neurologische Erkrankungen nach Ermessen des Prüfarztes. [9] Erhebliche Knochenerkrankungen (z. B. Knochenerweichung, chronische Osteomyelitis, Osteogenesis Imperfecta, Osteochondrose) oder mehrere Knochenfrakturen. [10] Vorgeschichte einer Malignität innerhalb der letzten fünf Jahre (vor dem

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Screening) abgesehen von einem kutanen Kaposi-Sarkom, Basalzellkarzinom oder resezierten, nicht-invasiven kutanen Plattenepithelkarzinom. Patienten mit einer malignen Erkrankung wurden nicht eingeschlossen. [11] In Therapie mit Immunmodulatoren (z. B. Kortikosteroide), investigativen Wirkstoffen, nephrotoxischen Stoffen oder Stoffen, die renale Ausscheidungen modifizieren. [12] Bekannte Überempfindlichkeit auf Studienmedikamente, Metaboliten oder Rezepturbestandteile. [13] Patienten mit vorherigem Alkohol- oder Drogenmissbrauch wurden durch Ermessen des Prüfarztes beurteilt, um einen potentiellen Einfluss auszuschließen. [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. [15] Patienten mit einer verbotenen Komedikation (gemäß Protokoll), Medikation oder Sonstigem mit einer mindestens 30 Tage langen Washout-Phase.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie in 29 Studienzentren in China.
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	**Primäre Zielkriterien:** • Bewertung der Wirksamkeit von TAF im Vergleich zu TDF zur Behandlung von HBeAg-negativer CHB anhand des Erreichens einer Plasma-HBV-DNA von <29 IU/mL zu Woche 48 bei nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von TAF im Vergleich zu TDF zur Behandlung von HBeAg-negativer CHB zu Woche 48 bei nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sekundäre Zielkriterien: – Bewertung der Wirksamkeit von TAF im Vergleich zu TDF anhand des Erreichens einer Plasma HBV-DNA von <29 IU/mL zu Woche 96 und 144 – Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung) zu Woche 48, 96 und 144 – Serologisches Ansprechen (HBsAg-Verlust und Serokonversion) zu Woche 48, 96 und 144
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	– Veränderung ab Baseline in $\log_{10}$ HBV-DNA, $\log_{10}$ HBsAg und ALT wurden als sekundäre Wirksamkeitsendpunkte im SAP hinzugefügt – Das randomisierte Analyse-Set wurde nicht im Protokoll definiert aber im SAP hinzugefügt – Behandlungsabhängige Proteinurie war nicht als sekundärer Sicherheitsendpunkt in Amendment 3.1 eingeschlossen und wurde zum SAP hinzugefügt – Da keine augenärztlichen Untersuchungen in China durchgeführt wurden, wurden die Analysen nicht durchgeführt – Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von TAF im Vergleich zu TDF zur Behandlung von HBeAg-negativer CHB nach Woche 48 während der verblindeten Phase bei vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten war kein sekundäres Studienziel und wurde zum SAP hinzugefügt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde keine formale Berechnung zur Bestimmung der Power oder Fallzahl für die China-Kohorte durchgeführt. Es sollten ungefähr 150 Patienten (TAF vs. TDF: 100 vs. 50) eingeschlossen werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Ein externes multidisziplinäres Datenkontrollkomitee 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		assoziiert sind, über einen vorzeitigen Studienabbruch im Interesse der Patienten sowie darüber, ob die Studie wie geplant oder mit Änderungen fortgeführt werden sollte.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es wurde ein IVRS/IWRS verwendet
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte in einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 und wurde stratifiziert nach: • Plasma HBV-DNA ($<10^7$ IU/mL, 10^7-10^8 IU/mL, $\geq 10^8$ IU/mL) • Oraler antiviraler Therapiestatus (nicht-vorbehandelt vs. vorbehandelt) beim Screening
9	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.
10	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)
11	Verblindung	
11a	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
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	**Double-dummy-Design:** Keine beabsichtigte Ähnlichkeit der Interventionen. Um die Verblindung zu 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	**Populationen** <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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Wirksamkeits-Analysen); die Analyse erfolgte entsprechend der durch die Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppe Safety-Analyse-Set: 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 ersten tatsächlich erhaltenen Medikation Per Protokoll-Set: Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keine schweren Protokollverletzungen begangen haben (sekundäres Analyse-Set für die Wirksamkeits-Analyse); Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation Serologisch auswertbares FAS-Set: Alle Patienten, die in die doppelblinde Phase der Studie randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und HBsAg-positiv und anti-HBs-negativ oder fehlende Werte zu Baseline hatten; die Analyse erfolgte entsprechend der durch die Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppe Hüft-DXA-Analyse-Set Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden Hüft-Knochendichte-Wert zu Baseline haben; Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation Wirbelsäule-DXA-Analyse-Set Alle Patienten die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden Wirbelsäule-Knochendichte-Wert zu Baseline haben; Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation **Wirksamkeitsanalyse** Primäre Analyse basierend auf dem FAS-Set, sekundäre Analyse basierend auf dem Per Protokoll-Set

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Primärer Endpunkt: Anteil der Patienten mit Plasma HBV-DNA von <29 IU/mL zu Woche 48, definiert durch Missing=Failure-Algorithmus Analysefenster zu Woche 48: Tag 322 bis einschließlich Tag 363 Analysefenster zu Woche 96: Tag 644 bis einschließlich Tag 713 Die Nichtunterlegenheit wurde anhand eines konventionellen 95%-KI-Ansatzes (2-seitig), mit einer Nichtunterlegenheit zur 10%-Grenze getestet. 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. Sekundäre Endpunkte: • Anteil der Patienten mit Plasma HBV-DNA von <29 IU/mL zu Woche 96, 144, 240 und 384 • Veränderung HBV-DNA durch Observed-Auswertung (z. B.: ohne fehlende Werte) • ALT-Normalisierung, definiert durch Missing=Failure-Algorithmus • HBsAg-Verlust durch Observed-Auswertung (z. B.: ohne fehlende Werte) • Fibrose Analyse **Sicherheitsanalyse:** • UE • SUE • UE Grad 3-4 • Therapieabbrüche aufgrund von UE • Nierenerkrankungen • Veränderungen der Knochendichte/Frakturen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen:** • Alter (<50, ≥50 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • HBV-DNA zu Baseline(<10^7 IU/mL, ≥10^7 IU/mL) • Oral antiviraler Therapiestatus

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(vorbehandelt, nicht-vorbehandelt) • Adhärenz (<95%, ≥95%) • HBV-Genotyp (B, C, Andere) • ALT zu Baseline (Zentrallabor) (≤ULN, >ULN) • FibroTest Score zu Baseline (<0,75, ≥0,75)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	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: 105, TDF: 50 b) TAF: 104, TDF: 50 c) TAF: 104, TDF: 50
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening erster Patient: 19. Juni 2015 Datenextraktion: 11. Mai 2018
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie laufend

a: nach CONSORT 2010.

ALT=Alaninaminotransferase, anti-HBe=Antikörper gegen HBeAg, anti-HBs=Antikörper gegen HBsAg, AST=Aspartataminotransferase, CHB=Chronische Hepatitis B, DNA=Desoxyribonukleinsäure, DXA=Dual-Röntgen-Absorptiometrie, eCRF=Electronic Case Report Form, eGFR=Geschätze glomeruläre Filtrationsrate, $eGFR_{CG}$=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault, EKG=Elektrokardiogramm, FAS=Full-Analysis-Set, FRAX=Fracture Risk Assessment Tool, GPSP=Good Post-marketing Study Practice, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBsAg=Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, HCC=Hepatozelluläres Karzinom, HCV=Hepatitis-C-Virus, HDV=Hepatitis-D-Virus, HEV=Hepatitis-E-Virus, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, IFN=Interferon, IU=Internationale Einheit, IVRS/IWRS=Interaktives Voice/Web Response System, KI=Konfidenzintervall, MH=Mantel-Haenszel, NA=Nukleos(t)id-Analogon, SAP=Statistischer Analyseplan, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, UE=Unerwünschtes Ereignis, ULN=Obergrenze des Normbereichs

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

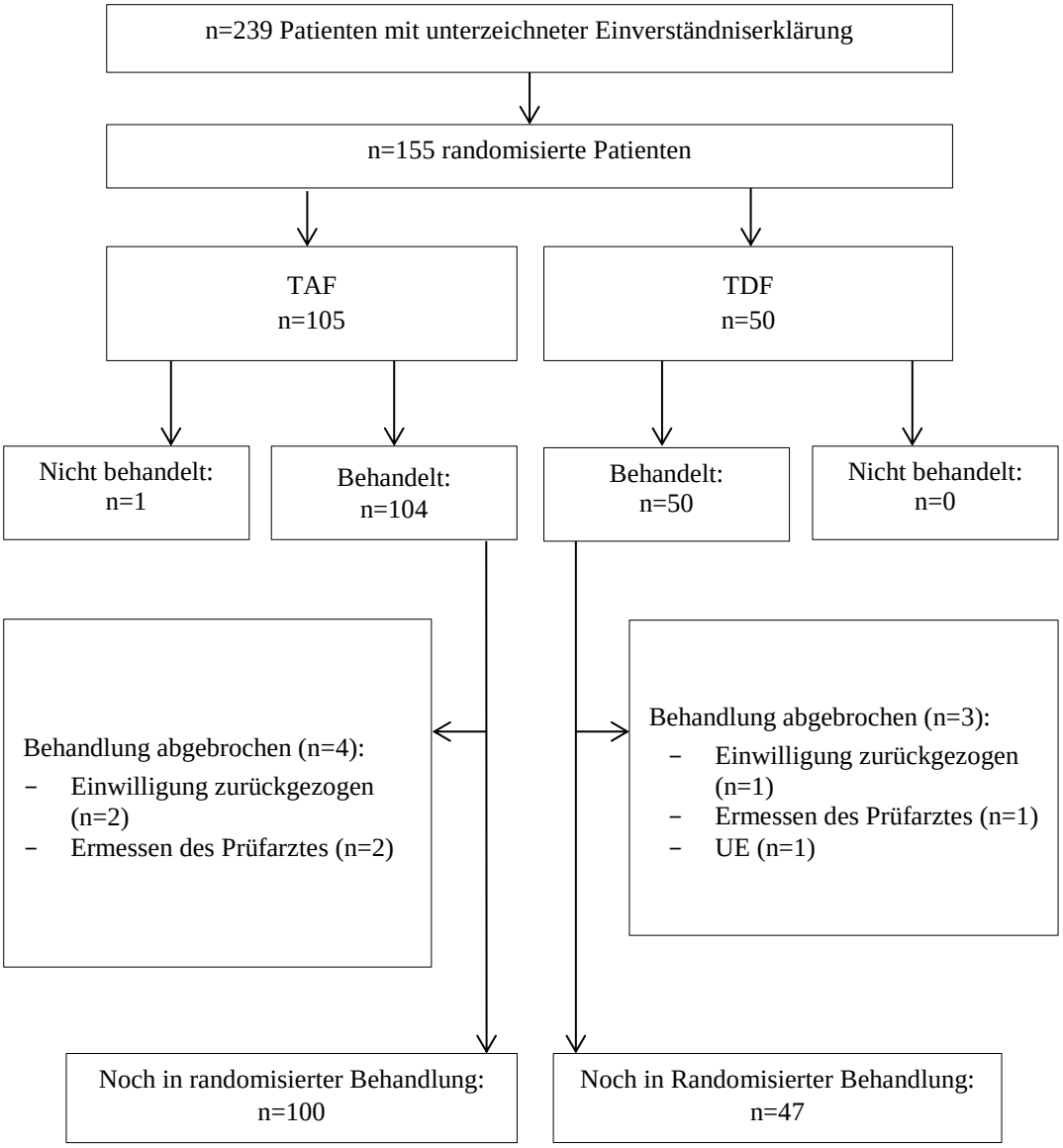


Abbildung 438: Flow-Chart der Studie GS108-C zu Woche 96

Tabelle 4-160 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS110

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
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 CHB
Methoden		
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	<u>Protokoll Amendment 1 (12. Juli 2013):</u> – Erweiterung der verblindeten Phase von 48 Wochen auf 96 Wochen und Hinzunahme von Woche 96 Analysen zu den weiteren sekundären Endpunkten – Änderung des primären Endpunkts von Erreichen einer Plasma-HBV-DNA von <69 IU/mL zu Woche 48 zu Plasma-HBV-DNA von <29 IU/mL – Ersetzen der eGFR durch Serumkreatinin als sekundäres Sicherheitsendpunkt – Erweiterung der Dauer der augenärztlichen Substudie auf 144 Wochen mit zusätzlichen augenärztlichen Untersuchungen zu Woche 72, 96 und 144 – Klärung und Änderung der Einschlusskriterien – Aktualisierung des statistischen Abschnitts zur Wiedergabe der Änderungen der Endpunkte und besseren Definition der Analysen der sekundären Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte – Anpassung der Anzahl der Patienten in der Pharmakokinetik Substudie von 30 zu ungefähr 16 Patienten – Hinzufügen des Abschnitts 7.5.7, Management von potentiellen posterioren Uveitis Fällen, und Abschnitt 8.3, Anpassungen die die Multiplizität betreffen <u>Protokoll Amendment 2 (4. Dezember 2013):</u> – Herabsetzen der Einschlusskriterien für die $eGFR_{CG}$ von ≥60 mL/min auf

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		≥50 mL/min. – Klärung und Änderung der Einschlusskriterien – Hinzunahme einer Klarstellung bezüglich der Patienten, denen ein abendlicher Studienpräparat-Plan zugeteilt wurde – Aktualisierung der statistischen Analysemethode für sekundäre Endpunkte um dem TAF HIV Phase 3 Entwicklungsprogramm zu entsprechen – Hinzunahme von Cystatin C zu den Baseline-Untersuchungen – Aktualisierung der Darreichungsform von TDF – Aktualisierung der Information zur Handhabung potentieller Nephrotoxizität – Hinzunahme eines Reflex-Tests für HEV bei Auftreten einer ALT-Erhöhung <u>Protokoll Amendment 2.1 (20. Februar 2015):</u> Länderspezifisches Amendment für China. Zusätzlich 150 chinesische Probanden (TAF vs. TDF: 100 vs. 50). – Hinzunahme der Anzahl der Patienten, die in China randomisiert werden sollen – Klärung, dass die zu allen Visiten durchzuführende DXA-Prozedur nur in den Zentren durchgeführt werden muss, die die Möglichkeit dazu haben – Klärung, dass die Bestimmung des Frakturrisikos zu Baseline nur in Zentren mit DXA durchgeführt werden muss – Hinzunahme des HEV-Tests als Reflex-Test für Patienten, die die Studienmedikation unterbrochen haben und eine bestätigte ALT Erhöhung haben – Aktualisierung der Gilead Sciences Grading Scale <u>Protokoll Amendment 2.2 (13. September 2016):</u> Spezifisches Amendment für Studienzentrum in Hong-Kong. – Aktualisierung der statistischen Methoden für die sekundären Endpunkte entsprechend der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Beschreibung im SAP – Hinzunahme der Ultraschalluntersuchung der Leber hinsichtlich HCC alle 24 Wochen von Woche 96 Visite bis Woche 144. – Hinzunahme des FRAX eCRF zu Baseline <u>Protokoll Amendment 3 (05. Februar 2016):</u> – Erweiterung der Dauer der verblindeten Studienphase um ein weiteres Jahr (von Woche 96 bis Woche 144) – Erweiterung der Dauer der Opel-Label Phase um weitere vier Jahre (von Woche 144 bis Woche 384) – Hinzunahme von zehn Visiten (Woche 168, 192, 216, 240, 264, 288, 312, 336, 360 und 384) in den zusätzlichen 5 Jahren der Studienlaufzeit – Hinzunahme der Ultraschalluntersuchung der Leber hinsichtlich HCC alle 24 Wochen von Woche 96 Visite bis Woche 384. – Hinzunahme eines DXA Scan von Wirbelsäule und Hüfte zu Woche 120 – Hinzunahme des FRAX eCRF zu Baseline <u>Protokoll Amendment 3.1 (23. Februar 2016):</u> Länderspezifisches Amendment für China, welches, abgesehen von der Hinzunahme des FRAX eCRF zu Baseline, alle Änderungen von Amendment 3 beinhaltet. <u>Protokoll Amendment 3.2 (22. März 2016):</u> Länderspezifisches Amendment für Frankreich. – Beschreibung von Carbamazepin, Oxacarbazepin, Phenobarbital und Phenytoin als verbotene Medikation – Klärung der Handhabung von potentieller Nephrotoxizität und potentieller posterioren Uveitis <u>Protokoll Amendment 3.3 (06. September 2016):</u> Länderspezifisches Amendment für Japan. – Hinzunahme der Erklärung, dass die Studie nach Zulassung der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienmedikation durch das japanische Ministerium für Gesundheit, Arbeit und Soziales als post-marketing Studie bezeichnet wird. Hinzunahme einer Erklärung, dass die Studie nach Zulassung von TAF in Japan in Vereinbarung mit den GPSP durchgeführt wird.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** [1] Fähig, eine schriftliche Einwilligungserklärung, die vor dem Start des Studienprozedere eingeholt werden musste, zu verstehen und zu unterschreiben. [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 >2 Jahre in der Postmenopause). [3] Gesicherte Diagnose einer CHB (HBsAg-positiv >6 Monate) [4] HBeAg-positive CHB, wie folgt: • HBeAg-positiv zum Screening • HBV-DNA ≥2 x 10^4 IU/mL zum Screening • Serum ALT-Spiegel >60 U/L (Männer) oder >38 U/L (Frauen) und ≤10-facher ULN (Zentrallabor) [5] Nicht-vorbehandelte Patienten (definiert durch <12 Wochen orale antivirale Therapie mit einem NA) oder vorbehandelte Patienten (definiert als Patienten, die alle Einschlusskriterien erfüllten [einschließlich HBV-DNA und ALT Serumkreatinin] und ≥12 Wochen vorherige Behandlung mit NA) 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. [6] IFN-basierte (pegylierte oder nicht-pegylierte) Behandlungen mussten mindestens 6 Monate vor der ersten Visite beendet werden. [7] $eGFR_{CG}$ ≥50 mL/min, basierend auf Serumkreatinin und Körpergewicht zum Screening, wie folgt: $\frac{(140\text{-Alter in Jahren})\cdot(\text{Gewicht in Kilo})}{72\cdot(\text{Serum Kreatinin in mg/dL})}$ (Hinweis: Geschätzte Rate wurde bei den

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Frauen mit 0,85 multipliziert.) [8] Normales EKG (oder, wenn abnormal, durch den Prüfarzt als nicht klinisch relevant bestätigt) [9] Bereit und in der Lage, alle Anforderungen der Studie zu erfüllen. **Ausschlusskriterien:** [1] Schwangere oder stillende Frauen oder Kinderwunsch während der Studie. [2] Männer und Frauen im gebärfähigen Alter, die eine effektive, durch das Studienprotokoll spezifizierte, Kontrazeptionsmethode nicht benutzen wollen [3] Koinfektionen mit HCV, HIV oder HDV. [4] Patienten mit nachgewiesenem HCC. [5] Jede histologisch, nachgewiesene, klinische Leberdekompensation (z. B. Aszites, Enzephalopathie oder Varizenblutung). [6] Abnormale hämatologische und biochemische Parameter, wie folgt: • Hämoglobin <10 g/dL • Absolute Neutrophilenzahl <750/mm³ • Thrombozytenzahl ≤50.000/mm³ • Gesamtbilirubin >2,5-facher ULN • Lebertransaminasen (AST oder ALT >10-facher ULN • Albumin <3,0 mg/dL • Der Patient musste eine adäquate Blutgerinnung aufweisen, definiert durch International Normalized Ratio≤1,5-facher ULN [7] Organ- oder Knochenmarktransplantation. [8] Erhebliche Nieren-, Herz-Kreislauf-, Lungen- oder neurologischen Erkrankungen nach Ermessen des Prüfarztes. [9] Erhebliche Knochenerkrankungen (z. B. Knochenerweichung, chronische Osteomyelitis, Osteogenesis Imperfecta, Osteochondrose) oder mehrere Knochenfrakturen. [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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		malignen Erkrankung wurden nicht eingeschlossen. [11] In Therapie mit Immunmodulatoren (z. B. Kortikosteroide), investigativen Wirkstoffen, nephrotoxischen Stoffen oder Stoffen, die renale Ausscheidungen modifizieren. [12] Bekannte Überempfindlichkeit auf Studienmedikamente, Metaboliten oder Rezepturbestandteile. [13] Patienten mit vorherigem Alkohol- oder Drogenmissbrauch wurden durch Ermessen des Prüfarztes beurteilt, um einen potentiellen Einfluss auszuschließen. [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. [15] Patienten mit einer verbotenen Komedikation (gemäß Protokoll), Medikation oder Sonstigem mit einer mindestens 30 Tage 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	**Primäre Zielkriterien:** – Bewertung der Wirksamkeit von TAF im Vergleich zu TDF zur Behandlung von HBeAg-positiver CHB anhand des Erreichens einer Plasma-HBV-DNA von <29 IU/mL zu Woche 48 bei nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten – Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von TAF im Vergleich

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zu TDF zur Behandlung von HBeAg-negativer CHB zu Woche 48 bei nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten **Sekundäre Zielkriterien:** – Bewertung der Wirksamkeit von TAF im Vergleich zu TDF anhand des Erreichens einer Plasma HBV-DNA von <29 IU/mL zu Woche 96 und 144 – Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung) zu Woche 48, 96 und 144 – Serologisches Ansprechen (HBsAg-Verlust und Serokonversion, HBeAg-Verlust und Serokonversion) zu Woche 48 (nur HBsAg-Verlust und Serokonversion), 96 und 144
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	– Veränderung ab Baseline in log_{10} HBV-DNA, log_{10} HBsAg und ALT wurden als sekundäre Wirksamkeitsendpunkte im SAP hinzugefügt – Das randomisierte Analyse-Set wurde nicht im Protokoll definiert aber im SAP hinzugefügt – Behandlungsabhängige Proteinurie war nicht als sekundärer Sicherheitsendpunkt in Amendment 3.1 eingeschlossen und wurde zum SAP hinzugefügt – Da keine augenärztlichen Untersuchungen in China durchgeführt wurden, wurden die Analysen nicht durchgeführt – Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von TAF im Vergleich zu TDF zur Behandlung von HBeAg-negativer CHB nach Woche 48 während der verblindeten Phase bei vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten war kein sekundäres Studienziel und wurde zum SAP hinzugefügt
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. Die Gesamtstichprobe basiert auf der Annahme, dass die erwartete Differenz der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 CHB behandelt wurden (Studie GS-US-174-0103).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Ein externes multidisziplinäres Datenkontrollkomitee 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.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	IVRS/IWRS basierend auf einer dynamischen Allokationsmethode
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte in einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 und wurde stratifiziert nach: • Plasma HBV-DNA ($<10^8$ IU/mL, $\geq 10^8$ IU/mL) • Oraler antiviraler Therapiestatus (nicht-vorbehandelt vs. vorbehandelt) beim Screening
9	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.
10	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)
11	Verblindung	
11a	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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	**Double-dummy-Design:** Keine beabsichtigte Ähnlichkeit der Interventionen. Um die Verblindung zu 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	**Populationen** Randomisiertes Analyse-Set Alle Patienten, die in die doppelblinde Phase der Studie randomisiert wurden. FAS-Set Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (primäres Analyse-Set für Wirksamkeits-Analysen); die Analyse erfolgte entsprechend der durch die Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppe Safety-Analyse-Set: 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 ersten tatsächlich erhaltenen Medikation Per Protokoll-Set: 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); Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation Serologisch auswertbares FAS-Set: Alle Patienten, die in die doppelblinde Phase der Studie randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und HBsAg-/HBeAg-positiv und anti-HBs-/anti-HBe-negativ oder fehlende Werte zu Baseline hatten; die Analyse erfolgte entsprechend der durch die Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppe Hüft-DXA-Analyse-Set Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		fehlenden Hüft-Knochendichte-Wert zu Baseline haben; Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation Wirbelsäule-DXA-Analyse-Set Alle Patienten die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden Wirbelsäule-Knochendichte-Wert zu Baseline haben; Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation **Wirksamkeitsanalyse** Primäre Analyse basierend auf dem FAS-Set, sekundäre Analyse basierend auf dem Per Protokoll-Set Primärer Endpunkt: Anteil der Patienten mit Plasma HBV-DNA von <29 IU/mL zu Woche 48, definiert durch Missing=Failure-Algorithmus Analysefenster zu Woche 96: Tag 644 bis einschließlich Tag 713 Analysefenster zu Woche 144: Tag 966 bis einschließlich Tag 1091 Die Nichtunterlegenheit wurde anhand eines konventionellen 95%-KI-Ansatzes (2-seitig), mit einer Nichtunterlegenheit zur 10%-Grenze getestet. 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. Sekundäre Endpunkte: • Anteil der Patienten mit Plasma HBV-DNA von <29 IU/mL zu Woche 96, 144, 204 und 384 • Veränderung HBV-DNA durch Observed-Auswertung (z. B.: ohne fehlende Werte) • ALT-Normalisierung, definiert durch Missing=Failure-Algorithmus • HBsAg-Verlust durch Observed-Auswertung (z. B.: ohne fehlende Werte) • Fibrose Analyse

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sicherheitsanalyse: • UE • SUE • UE Grad 3-4 • Therapieabbrüche aufgrund von UE • Nierenerkrankungen • Veränderungen der Knochendichte/Frakturen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen:** • Alter (<50, ≥50Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Rasse (asiatisch, nicht-asiatisch) • HBV-DNA zu Baseline(<10^8 IU/mL, ≥10^8 IU/mL) • Oral antiviraler Therapiestatus (vorbehandelt, nicht-vorbehandelt) • Region (Ostasien, Europa, Nordamerika, Andere) • Adhärenz (<95%, ≥95%) • HBV-Genotyp (A/D, B/C, Andere) • ALT zu Baseline (Zentrallabor) (≤ULN, >ULN) • FibroTest Score zu Baseline (<0,75, ≥0,75)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	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
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening erster Patient: 25. August 2013 Letzte Beobachtung für den Studienbericht zu Woche 96: 14. November 2016 Letzte Beobachtung für den Studienbericht zu Woche 144: 08. September 2017

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie laufend

a: nach CONSORT 2010.

ALT=Alaninaminotransferase, anti-HBe=Antikörper gegen HBeAg, anti-HBs=Antikörper gegen HBsAg, AST=Aspartataminotransferase, CHB=Chronische Hepatitis B, DNA=Desoxyribonukleinsäure, DXA=Dual-Röntgen-Absorptiometrie, eCRF=Electronic Case Report Form, eGFR=Geschätze glomeruläre Filtrationsrate, $eGFR_{CG}$=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault, EKG=Elektrokardiogramm, FAS=Full-Analysis-Set, FRAX=Fracture Risk Assessment Tool, GPSP=Good Post-marketing Study Practice, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBsAg=Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, HCC=Hepatozelluläres Karzinom, HCV=Hepatitis-C-Virus, HDV=Hepatitis-D-Virus, HEV=Hepatitis-E-Virus, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, IFN=Interferon, IU=Internationale Einheit, IVRS/IWRS=Interaktives Voice/Web Response System, KI=Konfidenzintervall, MH=Mantel-Haenszel, NA=Nukleos(t)id-Analogon, SAP=Statistischer Analyseplan, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, UE=Unerwünschtes Ereignis, ULN=Obergrenze des Normbereichs

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

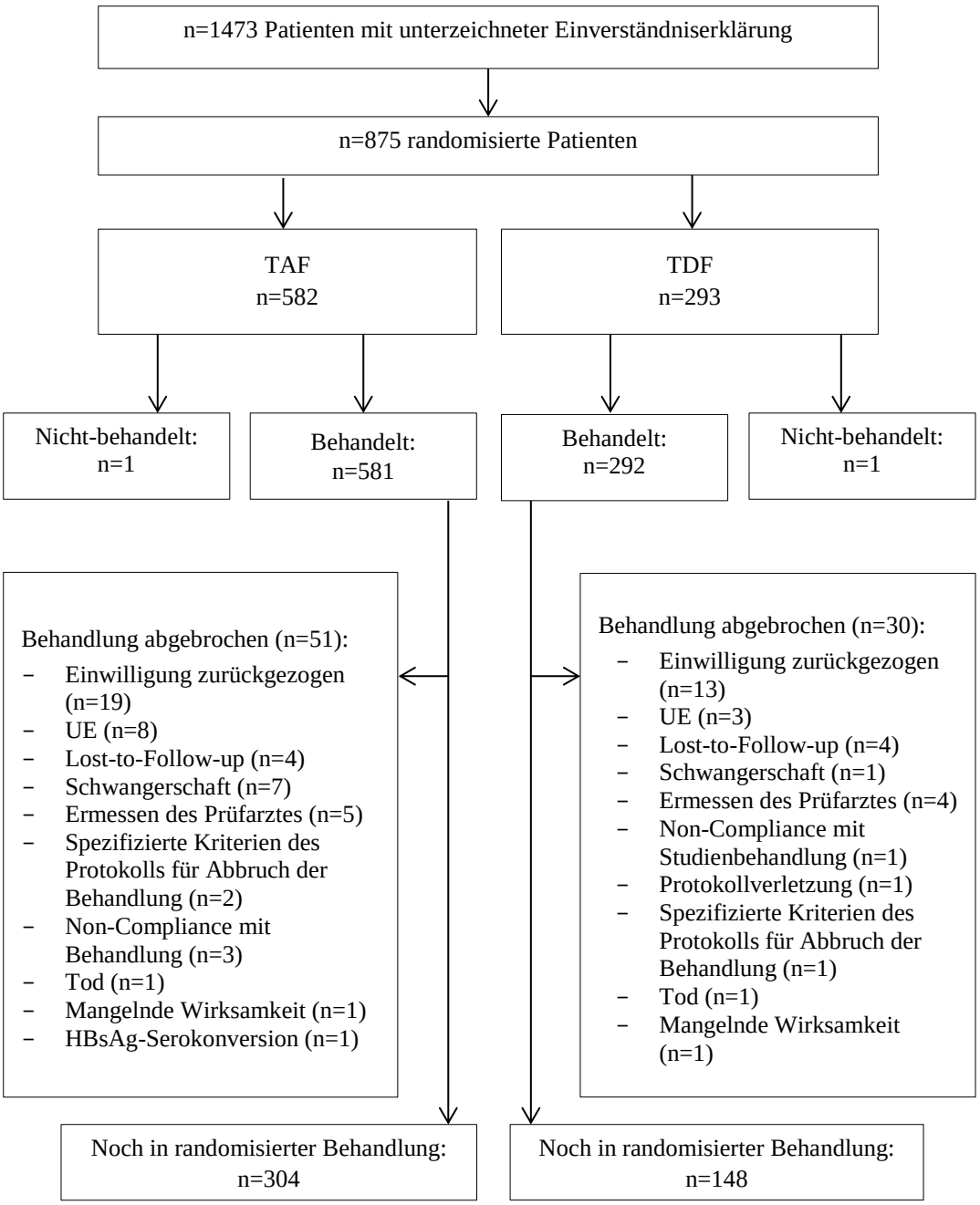


Abbildung 439: Flow-Chart der Studie GS110 zu Woche 96

Tabelle 4-161 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS110-C

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
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 CHB
Methoden		
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	<u>Protokoll Amendment 1 (12. Juli 2013):</u> – Erweiterung der verblindeten Phase von 48 Wochen auf 96 Wochen und Hinzunahme von Woche 96 Analysen zu den weiteren sekundären Endpunkten – Änderung des primären Endpunkts von Erreichen einer Plasma-HBV-DNA von <69 IU/mL zu Woche 48 zu Plasma-HBV-DNA von <29 IU/mL – Ersetzen der eGFR durch Serumkreatinin als sekundäres Sicherheitsendpunkt – Erweiterung der Dauer der augenärztlichen Substudie auf 144 Wochen mit zusätzlichen augenärztlichen Untersuchungen zu Woche 72, 96 und 144 – Klärung und Änderung der Einschlusskriterien – Aktualisierung des statistischen Abschnitts zur Wiedergabe der Änderungen der Endpunkte und besseren Definition der Analysen der sekundären Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte – Anpassung der Anzahl der Patienten in der Pharmakokinetik Substudie von 30 zu ungefähr 16 Patienten – Hinzufügen des Abschnitts 7.5.7, Management von potentiellen posterioren Uveitis Fällen, und Abschnitt 8.3, Anpassungen die die Multiplizität betreffen <u>Protokoll Amendment 2 (4. Dezember 2013):</u> – Herabsetzen der Einschlusskriterien für die geschätzte glomeruläre

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault ($eGFR_{CG}$) von ≥60 mL/min auf ≥50 mL/min. – Klärung und Änderung der Einschlusskriterien – Hinzunahme einer Klarstellung bezüglich der Patienten, denen ein abendlicher Studienpräparat-Plan zugeteilt wurde – Aktualisierung der statistischen Analysemethode für sekundäre Endpunkte um dem TAF HIV Phase 3 Entwicklungsprogramm zu entsprechen – Hinzunahme von Cystatin C zu den Baseline-Untersuchungen – Aktualisierung der Darreichungsform von TDF – Aktualisierung der Information zur Handhabung potentieller Nephrotoxizität – Hinzunahme eines Reflex-Tests für HEV bei Auftreten einer ALT-Erhöhung <u>Protokoll Amendment 2.1 (20. Februar 2015):</u> Länderspezifisches Amendment für China. Zusätzlich 150 chinesische Probanden (TAF vs. TDF: 100 vs. 50). – Hinzunahme der Anzahl der Patienten, die in China randomisiert werden sollen – Klärung, dass die zu allen Visiten durchzuführende DXA-Prozedur nur in den Zentren durchgeführt werden muss, die die Möglichkeit dazu haben – Klärung, dass die Bestimmung des Frakturrisikos zu Baseline nur in Zentren mit DXA durchgeführt werden muss – Hinzunahme des HEV-Tests als Reflex-Test für Patienten, die die Studienmedikation unterbrochen haben und eine bestätigte ALT Erhöhung haben – Aktualisierung der Gilead Sciences Grading Scale <u>Protokoll Amendment 2.2 (13. September 2016):</u> Spezifisches Amendment für Studienzentrum in Hong-Kong. – Aktualisierung der statistischen Methoden für die sekundären

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Endpunkte entsprechend der Beschreibung im SAP – Hinzunahme der Ultraschalluntersuchung der Leber hinsichtlich HCC alle 24 Wochen von Woche 96 Visite bis Woche 144. – Hinzunahme des FRAX eCRF zu Baseline <u>Protokoll Amendment 3 (05. Februar 2016):</u> – Erweiterung der Dauer der verblindeten Studienphase um ein weiteres Jahr (von Woche 96 bis Woche 144) – Erweiterung der Dauer der Opel-Label Phase um weitere vier Jahre (von Woche 144 bis Woche 384) – Hinzunahme von zehn Visiten (Woche 168, 192, 216, 240, 264, 288, 312, 336, 360 und 384) in den zusätzlichen 5 Jahren der Studienlaufzeit – Hinzunahme der Ultraschalluntersuchung der Leber hinsichtlich HCC alle 24 Wochen von Woche 96 Visite bis Woche 384. – Hinzunahme eines DXA Scan von Wirbelsäule und Hüfte zu Woche 120 – Hinzunahme des FRAX eCRF zu Baseline <u>Protokoll Amendment 3.1 (23. Februar 2016):</u> Länderspezifisches Amendment für China, welches, abgesehen von der Hinzunahme des FRAX eCRF zu Baseline, alle Änderungen von Amendment 3 beinhaltet. <u>Protokoll Amendment 3.2 (22. März 2016):</u> Länderspezifisches Amendment für Frankreich. – Beschreibung von Carbamazepin, Oxacarbazepin, Phenobarbital und Phenytoin als verbotene Medikation – Klärung der Handhabung von potentieller Nephrotoxizität und potentieller posterioren Uveitis <u>Protokoll Amendment 3.3 (06. September 2016):</u> Länderspezifisches Amendment für Japan. – Hinzunahme der Erklärung, dass die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studie nach Zulassung der Studienmedikation durch das japanische Ministerium für Gesundheit, Arbeit und Soziales als post-marketing Studie bezeichnet wird. Hinzunahme einer Erklärung, dass die Studie nach Zulassung von TAF in Japan in Vereinbarung mit den GPSP durchgeführt wird.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** [1] Fähig, eine schriftliche Einwilligungserklärung, die vor dem Start des Studienprozedere eingeholt werden musste, zu verstehen und zu unterschreiben. [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 >2 Jahre in der Postmenopause). [3] Gesicherte Diagnose einer CHB (HBsAg-positiv >6 Monate) [4] HBeAg-positive CHB, wie folgt: • HBeAg-positiv zum Screening • HBV-DNA ≥2 x 10^4 IU/mL zum Screening • Serum ALT-Spiegel >60 U/L (Männer) oder >38 U/L (Frauen) und ≤10-facher ULN (Zentrallabor) [5] Nicht-vorbehandelte Patienten (definiert durch <12 Wochen orale antivirale Therapie mit einem NA) oder vorbehandelte Patienten (definiert als Patienten, die alle Einschlusskriterien erfüllten [einschließlich HBV-DNA und ALT Serumkreatinin] und ≥12 Wochen vorherige Behandlung mit NA) 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. [6] IFN-basierte (pegylierte oder nicht-pegylierte) Behandlungen mussten mindestens 6 Monate vor der ersten Visite beendet werden. [7] $eGFR_{CG}$ ≥50 mL/min, basierend auf Serumkreatinin und Körpergewicht zum Screening, wie folgt: $\frac{(140\text{-Alter in Jahren})\cdot(\text{Gewicht in Kilo})}{72\cdot(\text{Serum Kreatinin in mg/dL})}$

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(Hinweis: Geschätzte Rate wurde bei den Frauen mit 0,85 multipliziert.) [8] Normales EKG (oder, wenn abnormal, durch den Prüfarzt als nicht klinisch relevant bestätigt) [9] Bereit und in der Lage, alle Anforderungen der Studie zu erfüllen. **Ausschlusskriterien:** [1] Schwangere oder stillende Frauen oder Kinderwunsch während der Studie. [2] Männer und Frauen im gebärfähigen Alter, die eine effektive, durch das Studienprotokoll spezifizierte, Kontrazeptionsmethode nicht benutzen wollen [3] Koinfektionen mit HCV, HIV oder HDV. [4] Patienten mit nachgewiesenem HCC. [5] Jede histologisch, nachgewiesene, klinische Leberdekompensation (z. B. Aszites, Enzephalopathie oder Varizenblutung). [6] Abnormale hämatologische und biochemische Parameter, wie folgt: • Hämoglobin <10 g/dL • Absolute Neutrophilenzahl <750/mm³ • Thrombozytenzahl ≤50.000/mm³ • Gesamtbilirubin >2,5-facher ULN • Lebertransaminasen (AST oder ALT >10-facher ULN • Albumin <3,0 mg/dL • Der Patient musste eine adäquate Blutgerinnung aufweisen, definiert durch International Normalized Ratio≤1,5-facher ULN [7] Organ- oder Knochenmarktransplantation. [8] Erhebliche Nieren-, Herz-Kreislauf-, Lungen- oder neurologischen Erkrankungen nach Ermessen des Prüfarztes. [9] Erhebliche Knochenerkrankungen (z. B. Knochenerweichung, chronische Osteomyelitis, Osteogenesis Imperfecta, Osteochondrose) oder mehrere Knochenfrakturen. [10] Vorgeschichte einer Malignität innerhalb der letzten fünf Jahre (vor dem Screening) abgesehen von einem kutanen Kaposi-Sarkom, Basalzellkarzinom oder resezierten, nicht-invasiven kutanen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Plattenepithelkarzinom. Patienten mit einer malignen Erkrankung wurden nicht eingeschlossen. [11] In Therapie mit Immunmodulatoren (z. B. Kortikosteroide), investigativen Wirkstoffen, nephrotoxischen Stoffen oder Stoffen, die renale Ausscheidungen modifizieren. [12] Bekannte Überempfindlichkeit auf Studienmedikamente, Metaboliten oder Rezepturbestandteile. [13] Patienten mit vorherigem Alkohol- oder Drogenmissbrauch wurden durch Ermessen des Prüfarztes beurteilt, um einen potentiellen Einfluss auszuschließen. [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. [15] Patienten mit einer verbotenen Komedikation (gemäß Protokoll), Medikation oder Sonstigem mit einer mindestens 30 Tage langenWashout-Phase.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie in 25 Studienzentren in China.
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	**Primäre Zielkriterien:** – Bewertung der Wirksamkeit von TAF im Vergleich zu TDF zur Behandlung von HBeAg-positiver CHB anhand des Erreichens einer Plasma-HBV-DNA von <29 IU/mL zu Woche 48 bei nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten – Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von TAF im Vergleich zu TDF zur Behandlung von HBeAg-negativer CHB zu Woche 48 bei nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten **Sekundäre Zielkriterien:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		– Bewertung der Wirksamkeit von TAF im Vergleich zu TDF anhand des Erreichens einer Plasma HBV-DNA von <29 IU/mL zu Woche 96 und 144 – Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung) zu Woche 48, 96 und 144 – Serologisches Ansprechen (HBsAg-Verlust und Serokonversion, HBeAg-Verlust und Serokonversion) zu Woche 48 (nur HBsAg-Verlust und Serokonversion), 96 und 144
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	– Veränderung ab Baseline in log_{10} HBV-DNA, log_{10} HBsAg und ALT wurden als sekundäre Wirksamkeitsendpunkte im SAP hinzugefügt – Das randomisierte Analyse-Set wurde nicht im Protokoll definiert aber im SAP hinzugefügt – Behandlungsabhängige Proteinurie war nicht als sekundärer Sicherheitsendpunkt in Amendment 3.1 eingeschlossen und wurde zum SAP hinzugefügt – Da keine augenärztlichen Untersuchungen in China durchgeführt wurden, wurden die Analysen nicht durchgeführt – Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von TAF im Vergleich zu TDF zur Behandlung von HBeAg-negativer CHB nach Woche 48 während der verblindeten Phase bei vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten war kein sekundäres Studienziel und wurde zum SAP hinzugefügt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde keine formale Berechnung zur Bestimmung der Power oder Fallzahl für die China-Kohorte durchgeführt. Es sollten ungefähr 150 Patienten (TAF vs. TDF: 100 vs. 50) eingeschlossen werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Ein externes multidisziplinäres Datenkontrollkomitee 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienabbruch im Interesse der Patienten sowie darüber, ob die Studie wie geplant oder mit Änderungen fortgeführt werden sollte.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Ein IVRS/IWRS wurde verwendet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte in einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 und wurde stratifiziert nach: • Plasma HBV-DNA ($<10^8$ IU/mL, $\geq 10^8$ IU/mL) • Oraler antiviraler Therapiestatus (nicht-vorbehandelt vs. vorbehandelt) beim Screening
9	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.
10	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)
11	Verblindung	
11a	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
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	**Double-dummy-Design:** Keine beabsichtigte Ähnlichkeit der Interventionen. Um die Verblindung zu 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	**Populationen** <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); die Analyse erfolgte entsprechend der durch

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		die Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppe Safety-Analyse-Set: 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 ersten tatsächlich erhaltenen Medikation Per Protokoll-Set: 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); Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation Serologisch auswertbares FAS-Set: Alle Patienten, die in die doppelblinde Phase der Studie randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und HBsAg-positiv/ HBeAg-positiv, anti-HBs-negativ/ anti-HBe-negativ oder fehlende Werte zu Baseline hatten; die Analyse erfolgte entsprechend der durch die Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppe Hüft-DXA-Analyse-Set Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden Hüft-Knochendichte-Wert zu Baseline haben; Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation Wirbelsäule-DXA-Analyse-Set Alle Patienten die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden Wirbelsäule-Knochendichte-Wert zu Baseline haben; Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation **Wirksamkeitsanalyse** Primäre Analyse basierend auf dem FAS-Set, sekundäre Analyse basierend auf dem Per Protokoll-Set

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Primärer Endpunkt: Anteil der Patienten mit Plasma HBV-DNA von <29 IU/mL zu Woche 48, definiert durch Missing=Failure-Algorithmus Analysefenster zu Woche 48: Tag 322 bis einschließlich Tag 363 Analysefenster zu Woche 96: Tag 644 bis einschließlich Tag 713 Die Nichtunterlegenheit wurde anhand eines konventionellen 95%-KI-Ansatzes (2-seitig), mit einer Nichtunterlegenheit zur 10%-Grenze getestet. 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. Sekundäre Endpunkte: • Anteil der Patienten mit Plasma HBV-DNA von <29 IU/mL zu Woche 96, 144, 204 und 384 • Veränderung HBV-DNA durch Observed-Auswertung (z. B.: ohne fehlende Werte) • ALT-Normalisierung, definiert durch Missing=Failure-Algorithmus • HBsAg-Verlust durch Observed-Auswertung (z. B.: ohne fehlende Werte) • Fibrose Analyse **Sicherheitsanalyse:** • UE • SUE • UE Grad 3-4 • Therapieabbrüche aufgrund von UE • Nierenerkrankungen • Veränderungen der Knochendichte/Frakturen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen:** • Alter (<50, ≥50Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • HBV-DNA zu Baseline(<10^8 IU/mL, ≥10^8 IU/mL) • Oral antiviraler Therapiestatus

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(vorbehandelt, nicht-vorbehandelt) • Adhärenz (<95%, ≥95%) • HBV-Genotyp (A/D, B/C, Andere) • ALT zu Baseline (Zentrallabor) (≤ULN, >ULN) • FibroTest Score zu Baseline (<0,75, ≥0,75)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	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: 123, TDF: 58 b) TAF: 123, TDF: 57 c) TAF: 123, TDF: 57
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening erster Patient: 19. Juni 2015 Datenextraktion: 11. Mai 2018
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie laufend

a: nach CONSORT 2010.

ALT=Alaninaminotransferase, anti-HBe=Antikörper gegen HBeAg, anti-HBs=Antikörper gegen HBsAg, AST=Aspartataminotransferase, CHB=Chronische Hepatitis B, DNA=Desoxyribonukleinsäure, DXA=Dual-Röntgen-Absorptiometrie, eCRF=Electronic Case Report Form, eGFR=Geschätze glomeruläre Filtrationsrate, $eGFR_{CG}$=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault, EKG=Elektrokardiogramm, FAS=Full-Analysis-Set, FRAX=Fracture Risk Assessment Tool, GPSP=Good Post-marketing Study Practice, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBsAg=Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, HCC=Hepatozelluläres Karzinom, HCV=Hepatitis-C-Virus, HDV=Hepatitis-D-Virus, HEV=Hepatitis-E-Virus, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, IFN=Interferon, IU=Internationale Einheit, IVRS/IWRS=Interaktives Voice/Web Response System, KI=Konfidenzintervall, MH=Mantel-Haenszel, NA=Nukleos(t)id-Analogon, SAP=Statistischer Analyseplan, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, UE=Unerwünschtes Ereignis, ULN=Obergrenze des Normbereichs

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

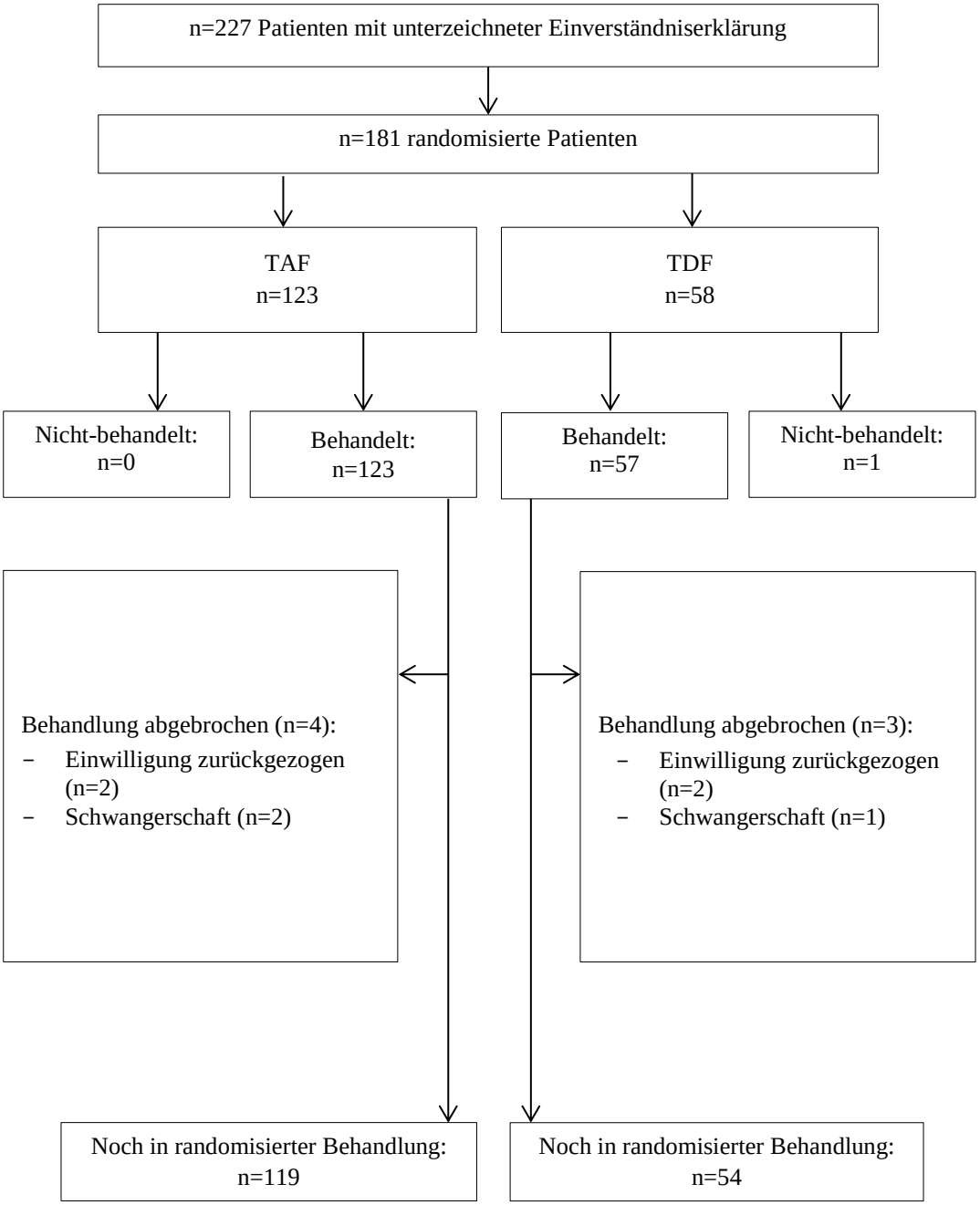


Abbildung 440: Flow-Chart der Studie GS110-C zu Woche 96

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 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS108

Studie: GS108

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue 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	GS108

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.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Patienten waren gegenüber der Zuteilung verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Behandler bzw. Prüfärzte waren gegenüber der Zuteilung verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> 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 (HBV-DNA <LLOQ)

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 (ALT-Normalisierung)

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 (HBeAg-/HBsAg-Verlust und Serokonversion)

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 4-163 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS108-C

Studie: GS108-C (China-Kohorte)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue 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	GS108-C

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.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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. Prüfärzte 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 (HBV-DNA <LLOQ)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren in der Studie verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 (ALT-Normalisierung)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren in der Studie verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 (HBeAg-/HBsAg-Verlust und Serokonversion)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren in der Studie verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren in der Studie verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS110

Studie: GS110

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue 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	GS110

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.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Patienten waren gegenüber der Zuteilung verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Behandler bzw. Prüfärzte waren gegenüber der Zuteilung verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> 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 (HBV-DNA <LLOQ)

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 (ALT-Normalisierung)

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 (HBeAg-/HBsAg-Verlust und Serokonversion)

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 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS0110-C

Studie: GS110-C

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue 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	GS110-C

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.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Patienten waren gegenüber der Zuteilung verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Behandler bzw. Prüfärzte waren gegenüber der Zuteilung verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> 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 (HBV-DNA <LLOQ)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren in der Studie verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 (ALT-Normalisierung)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren in der Studie verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 (HBeAg-/HBsAg-Verlust und Serokonversion)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren in der Studie verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren in der Studie verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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.

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: endpunktübergreifend; 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 Patientenanzahlen 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: