

IQWiG-Berichte – Nr. 706

Tenofoviralfenamid (chronische Hepatitis B) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung)

Dossierbewertung

Auftrag: A18-64
Version: 1.0
Stand: 20.12.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Tenofoviralfenamid (chronische Hepatitis B) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

28.09.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-64

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Christoph F. Dietrich, Caritas-Krankenhaus, Bad Mergentheim

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Vanessa Voelskow
- Lars Beckmann
- Thomas Kaiser
- Petra Kohlepp
- Christopher Kunigkeit
- Katrin Nink
- Inga Overesch
- Sonja Schiller

Schlagwörter: Tenofoviralfenamid, Hepatitis B – Chronische, Nutzenbewertung, NCT01940471, NCT01940341, NCT02836236, NCT02836249

Keywords: Tenofovir alafenamide, Hepatitis B – Chronic, Benefit Assessment, NCT01940471, NCT01940341, NCT02836236, NCT02836249

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis	x
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	9
2.3 Fragestellung 1: therapienaive Erwachsene	9
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	9
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	10
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	10
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	19
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	19
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial	21
2.3.2.3 Ergebnisse.....	21
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	26
2.3.2.5 Ergänzende Bewertung von Analysen des pU zu spezifischen UEs	27
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	31
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	31
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	33
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	33
2.4 Fragestellung 2: therapieerfahrene Erwachsene	38
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	38
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	38
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	38
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	38
2.5 Fragestellung 3: therapienaive Jugendliche	39
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	39
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	39
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	39

2.5.4	Liste der eingeschlossenen Studien.....	39
2.6	Fragestellung 4: therapieerfahrene Jugendliche.....	40
2.6.1	Informationsbeschaffung und Studienpool.....	40
2.6.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen	40
2.6.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	40
2.6.4	Liste der eingeschlossenen Studien.....	40
2.7	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	41
2.8	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	42
2.8.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	42
2.8.2	Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	42
2.8.3	Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	43
2.8.3.1	Methodik der Informationsbeschaffung	43
2.8.3.2	Studienpool	44
2.8.4	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A).....	44
2.8.4.1	Studiendesign und Population	44
2.8.4.2	Verzerrungspotenzial.....	45
2.8.4.3	Ergebnisse.....	46
2.8.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	46
2.8.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	47
2.8.4.3.3	Studienergebnisse.....	52
2.8.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	52
2.8.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	53
2.8.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	53
2.8.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	53
2.8.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	53
2.8.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	53
2.8.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	54
2.8.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	55
2.8.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	55
2.8.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	55

2.8.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	55
2.8.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	55
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	57
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	57
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	57
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	57
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	57
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	60
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	61
3.2.1	Behandlungsdauer	62
3.2.2	Verbrauch	62
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	62
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	62
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	63
3.2.6	Versorgungsanteile	63
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	63
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	64
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	64
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	64
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	65
4.4	Kosten der Therapie für die GKV.....	66
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	67
5	Literatur	69
	Anhang A – Forest Plots	73
	Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	75
	Anhang C – Ergebnisse zu weiteren häufigen UEs	90
C.1	– gesamte Teilpopulation der therapie-naiven Erwachsenen.....	90
C.2	– Subgruppenanalysen	91
	Anhang D – Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zum virologischen und serologischen Ansprechen.....	94
	Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	95

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von TAF bei chronischer Hepatitis B	4
Tabelle 3: TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens bei chronischer Hepatitis B.....	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von TAF bei chronischer Hepatitis B	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil.....	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil.....	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil	13
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil.....	16
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil.....	18
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil.....	20
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil.....	21
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Datenschnitt zu Woche 96) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil	23
Tabelle 13: Statistisch signifikante und mehr als geringfügige Effekte zu UEs in der Metaanalyse der Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C (Datenschnitt zu Woche 96) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil, Subgruppenergebnisse	30
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil.....	32
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von TAF im Vergleich zu Tenofoviridisoproxil.....	33
Tabelle 16: TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens bei chronischer Hepatitis B.....	41
Tabelle 17: TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens bei chronischer Hepatitis B.....	64
Tabelle 18: Anzahl der Patientinnen und -Patienten in der GKV-Zielpopulation	65
Tabelle 19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	66

Tabelle 20: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 5 % in mindestens 1 Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96, Studie GS 108) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil	75
Tabelle 21: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96, Studie GS 108) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil	77
Tabelle 22: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96, Studie GS 108) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil	78
Tabelle 23: Häufige schwere UEs Grad 3 bis 4 ^a (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96, Studie GS 108) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil.....	79
Tabelle 24: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 5 % in mindestens 1 Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96, Studie GS 108-C) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil	80
Tabelle 25: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96, Studie GS 108-C) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil	82
Tabelle 26: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96, Studie GS 108-C) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil.....	83
Tabelle 27: Häufige schwere UEs Grad 3 bis 4 ^a (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96, Studie GS 108-C) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil.....	83
Tabelle 28: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 5 % in mindestens 1 Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96, Studie GS 110) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil	84
Tabelle 29: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96, Studie GS 110) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil	85
Tabelle 30: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96, Studie GS 110) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil	85
Tabelle 31: Häufige schwere UEs Grad 3 bis 4 ^a (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96, Studie GS 110) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil.....	86
Tabelle 32: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 5 % in mindestens 1 Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96, Studie GS 110-C) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil	87
Tabelle 33: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96, Studie GS 110-C) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil	88

Tabelle 34: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96, Studie GS 110-C) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofovirdisoproxil.....	88
Tabelle 35: Häufige schwere UEs Grad 3 bis 4 ^a (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96, Studie GS 110-C) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofovirdisoproxil.....	89
Tabelle 36: Statistisch signifikante Effekte zu UEs in der Metaanalyse der Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C (Datenschnitt zu Woche 96) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofovirdisoproxil.....	90
Tabelle 37: Ergebnisse (virologisches und serologisches Ansprechen – ergänzende Darstellung, Datenschnitt zu Woche 96) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofovirdisoproxil	94

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel-Haenszel-Methode) für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom (SUE); Effektmaß relatives Risiko (therapienaive Erwachsene, Datenschnitt zu Woche 96).....	73
Abbildung 2: Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel-Haenszel-Methode) für den Endpunkt SUEs; Effektmaß relatives Risiko (therapienaive Erwachsene, Datenschnitt zu Woche 96).....	73
Abbildung 3: Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel-Haenszel-Methode) für den Endpunkt schwere UEs (Grad 3 bis 4 gemäß GSI-Skala); Effektmaß relatives Risiko (therapienaive Erwachsene, Datenschnitt zu Woche 96).....	73
Abbildung 4: Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel-Haenszel-Methode) für den Endpunkt Abbruch wegen UEs; Effektmaß relatives Risiko (therapienaive Erwachsene, Datenschnitt zu Woche 96).....	74
Abbildung 5: Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel-Haenszel-Methode) für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege; Effektmaß relatives Risiko (therapienaive Erwachsene, Datenschnitt zu Woche 96).....	74
Abbildung 6: Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel-Haenszel-Methode) für den Endpunkt Knochenfrakturen; Effektmaß relatives Risiko (therapienaive Erwachsene, Datenschnitt zu Woche 96).....	74
Abbildung 7: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, UEs) und Merkmal Leberzirrhose zu Baseline; Effektmaß relatives Risiko. Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel-Haenszel-Methode) innerhalb der Subgruppen (therapienaive Erwachsene, Datenschnitt zu Woche 96).....	91
Abbildung 8: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Rückenschmerzen (PT, UEs) und Merkmal HBV-DNA zu Baseline; Effektmaß relatives Risiko. Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel-Haenszel-Methode) innerhalb der Subgruppen (therapienaive Erwachsene, Datenschnitt zu Woche 96).....	91
Abbildung 9: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs) und Merkmal Geschlecht; Effektmaß relatives Risiko. Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel-Haenszel-Methode) innerhalb der Subgruppen (therapienaive Erwachsene, Datenschnitt zu Woche 96).....	92
Abbildung 10: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs) und Merkmal HBeAg-Status zu Baseline; Effektmaß relatives Risiko. Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel-Haenszel-Methode) innerhalb der Subgruppen (therapienaive Erwachsene, Datenschnitt zu Woche 96).....	92
Abbildung 11: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Appetit vermindert (PT, UEs) und Merkmal HBeAg-Status zu Baseline; Effektmaß relatives Risiko. Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel-Haenszel-Methode) innerhalb der Subgruppen (therapienaive Erwachsene, Datenschnitt zu Woche 96).....	93

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
Anti-HBe	Antikörper gegen das Hepatitis-B-e-Antigen
Anti-HBc	Antikörper gegen das Hepatitis-B-c-Antigen
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EASL	European Association for the Study of the Liver
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
eGFR _{CG}	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate kalkuliert mithilfe der Cockcroft-Gault-Formel
eGFR _{CKD-EPI Cr}	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate kalkuliert mithilfe der Kreatinin-Formel der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GSI-Skala	Gilead Sciences Grading Skala
HBeAg	Hepatitis-B-e-Antigen
HBsAg	Hepatitis-B-s-Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HBxAg	HBeAg oder HBsAg
HIV	humanes Immundefizienzvirus
HLGT	High Level Group Term (Begriff für die Gruppe auf hoher Ebene)
HLT	High Level Term (Begriff hoher Ebene)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
M=F	Missing = Failure
M=E	Missing = Excluded
POR	Peto Odds Ratio
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RR	relatives Risiko

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries (standardisierte MedDRA-Abfragen)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofovirdisoproxilfumarat
UACR	Urin-Albumin-zu-Kreatinin-Verhältnis
UE	unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (obere Grenze des Normalbereichs)
UPCR	Urin-Protein-zu-Kreatinin-Verhältnis
VerfO	Verfahrensordnung

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tenofoviralfenamid (TAF) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.09.2018 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 30.03.2017 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 21.09.2017 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.10.2018 aus. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel TAF erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von TAF im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.7	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.8	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tenofoviralfenamid (TAF) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 30.03.2017 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Dieses wurde in der Dossierbewertung A17-13 bewertet. Der zugehörige Beschluss wurde vom G-BA befristet, da die vom pU vorgelegten Daten inhaltlich unvollständig waren. Nach Fristablauf hat der pU erneut ein Dossier eingereicht, das dem IQWiG am 28.09.2018 übermittelt wurde. Die Bewertung erfolgt auf Basis des Dossiers des pU.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zur Behandlung der chronischen Hepatitis B.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für verschiedene Patientengruppen ergeben sich 4 Fragestellungen, die in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt sind.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von TAF bei chronischer Hepatitis B

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	therapienaive Erwachsene	(PEG-)Interferon alfa oder Tenofoviridisoproxil oder Entecavir
2	therapieerfahrene Erwachsene	patientenindividuelle antivirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen
3	therapienaive Jugendliche ^b	Tenofoviridisoproxil oder Entecavir
4	therapieerfahrene Jugendliche ^b	Tenofoviridisoproxil

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAF: Tenofoviralfenamid

Der pU folgt für alle Fragestellungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Minstdauer von 48 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Fragestellung 1: therapienaive Erwachsene

Studienpool und Studiencharakteristika

In die Nutzenbewertung von TAF bei therapienaiven Erwachsenen werden die Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C eingeschlossen.

Bei den Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C handelt es sich um 4 randomisierte doppelblinde Parallelgruppenstudien mit nahezu identischem Studiendesign. Der Hauptunterschied zwischen den 4 Studien besteht darin, dass die Studien GS 108 und GS 108-C mit Patientinnen und Patienten mit negativem Hepatitis-B-e-Antigen (HBeAg)-Status durchgeführt wurden, während die Studien GS 110 und GS 110-C ausschließlich Patientinnen und Patienten mit positivem HBeAg-Status eingeschlossen haben. Bei den Studien GS 108-C und GS 110-C handelt es sich jeweils um zusätzliche Kohorten der jeweiligen Hauptstudien, die erst nach Beginn der Hauptstudien zusätzlich geplant wurden und ausschließlich Patientinnen und Patienten in China eingeschlossen haben. Ansonsten waren die Einschlusskriterien in allen 4 Studien nahezu dieselben. Es wurden in alle 4 Studien erwachsene Patientinnen und Patienten mit dokumentierter chronischer Hepatitis-B-Infektion eingeschlossen (z. B. Hepatitis-B-s-Antigen[HBsAg]-positiv für mehr als 6 Monate).

In die 4 Studien wurden insgesamt 1637 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit TAF (N = 1095) oder mit Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) (N = 542) zugeteilt. Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen gemäß den Anforderungen in den jeweiligen Fachinformationen.

Primärer Endpunkt aller 4 Studien war das virologische Ansprechen. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, das Auftreten hepatozellulärer Karzinome und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Relevante Teilpopulation

Für die vorliegende Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene) ist für alle 4 Studien jeweils die Teilpopulation der 1090 therapienaiven Erwachsenen ohne jegliche Vorbehandlung relevant (TAF: N = 727; TDF: N = 363). Der pU hat hierzu entsprechende Auswertungen im Dossier vorgelegt.

Datenschnitte

Für die Nutzenbewertung bei therapienaiven Erwachsenen werden für alle 4 Studien Daten zum Datenschnitt nach 96 Wochen herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Studienebene) wird für alle 4 Studien (GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C) als niedrig eingestuft. Ebenso werden die Ergebnisse zu allen Endpunkten als potenziell niedrig verzerrt bewertet.

Ergebnisse

Mortalität

- Gesamtmortalität

Es trat kein Todesfall in den 4 Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von TAF im Vergleich zu Tenofovirdisoproxil, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

- hepatozelluläres Karzinom

Beim Endpunkt hepatozelluläres Karzinom traten in den 4 Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C nur wenige Ereignisse auf: in den TAF-Armen 3 (0,4 %) und in den TDF-Armen 5 (1,4 %). In der Metaanalyse der 4 Studien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von TAF im Vergleich zu Tenofovirdisoproxil, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Leberzirrhose

Für den Endpunkt Leberzirrhose liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von TAF im Vergleich zu Tenofovirdisoproxil, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C wurden keine Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von TAF im Vergleich zu Tenofovirdisoproxil, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- SUEs, schwere UEs (GSI-Skala Grad 3 bis 4) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (GSI-Skala Grad 3 bis 4) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils in der Metaanalyse der 4 Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von TAF im Vergleich zu Tenofovirdisoproxil, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

- Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Knochenfrakturen

Für die spezifischen UEs Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Knochenfrakturen zeigt sich jeweils in der Metaanalyse der 4 Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von TAF im

Vergleich zu Tenofovirdisoproxil, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

- weitere spezifische UEs

Für die vorliegende Bewertung wurden keine weiteren spezifischen UEs identifiziert, aus denen sich ein höherer oder geringerer Schaden von TAF ableiten lässt. Daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von TAF im Vergleich zu Tenofovirdisoproxil, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Ergebnisse der Nutzenbewertung aus Subgruppen

Es ergeben sich hinsichtlich der eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte keine relevanten Subgruppenergebnisse.

Fragestellungen 2, 3 und 4: therapieerfahrene Erwachsene sowie therapienaive und therapieerfahrene Jugendliche

Zur Bewertung des Zusatznutzens von TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei therapieerfahrenen Erwachsenen sowie therapienaiven und therapieerfahrenen Jugendlichen mit chronischer Hepatitis B liegen keine relevanten Daten vor. Es gibt daher für die Fragestellungen 2, 3 und 4 (therapieerfahrene Erwachsene sowie therapienaive und therapieerfahrene Jugendliche) keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Für therapienaive Erwachsene mit chronischer Hepatitis B ergeben sich weder positive noch negative Effekte. Damit ergibt sich für diese Patientengruppe kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von TAF gegenüber Tenofovirdisoproxil, ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Für alle anderen Fragestellungen (therapieerfahrene Erwachsene sowie therapieerfahrene und therapienaive Jugendliche) liegen keine relevanten Daten vor. Für diese Patientinnen und Patienten ergibt sich ebenfalls kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von TAF.

Tabelle 3: TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens bei chronischer Hepatitis B

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
therapienaive Erwachsene	(PEG-)Interferon alfa oder Tenofoviridisoproxil oder Entecavir	Zusatznutzen nicht belegt
therapieerfahrene Erwachsene	patientenindividuelle antivirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen	Zusatznutzen nicht belegt
therapienaive Jugendliche ^b	Tenofoviridisoproxil oder Entecavir	Zusatznutzen nicht belegt
therapieerfahrene Jugendliche ^b	Tenofoviridisoproxil	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. a: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAF: Tenofoviralfenamid		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tenofoviralfenamid (TAF) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zur Behandlung der chronischen Hepatitis B.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für verschiedene Patientengruppen ergeben sich 4 Fragestellungen, die in der nachfolgenden Tabelle 4 dargestellt sind.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von TAF bei chronischer Hepatitis B

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	therapienaive Erwachsene	(PEG-)Interferon alfa oder Tenofovirdisoproxil oder Entecavir
2	therapieerfahrene Erwachsene	patientenindividuelle antivirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen
3	therapienaive Jugendliche ^b	Tenofovirdisoproxil oder Entecavir
4	therapieerfahrene Jugendliche ^b	Tenofovirdisoproxil

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAF: Tenofoviralfenamid

Der pU folgt für alle Fragestellungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 48 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Fragestellung 1: therapienaive Erwachsene

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu TAF (Stand zum 17.07.2018)
- bibliografische Recherche zu TAF (letzte Suche am 17.07.2018)
- Suche in Studienregistern zu TAF (letzte Suche am 24.07.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu TAF (letzte Suche am 09.10.2018)

Durch die Überprüfung wurde neben den vom pU bereits identifizierten Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofovirdisoproxil

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
GS-US-320-0108 (GS 108 ^b)	ja	ja	nein
GS-US-320-0108, China-Kohorte (GS 108-C ^b)	ja	ja	nein
GS-US-320-0110 (GS 110 ^b)	ja	ja	nein
GS-US-320-0110, China-Kohorte (GS 110-C ^b)	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TAF: Tenofoviralfenamid; vs.: versus

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
GS 108, GS 108-C	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit HBeAg-negativer chronischer Hepatitis B, entweder therapienaiv oder therapieerfahren <ul style="list-style-type: none"> ▪ HBsAg positiv für mehr als 6 Monate oder dokumentierte chronische HBV-Infektion ▪ HBV-DNA $\geq 2 \times 10^4$ IE/ml zu Screening ▪ Serum-ALT-Spiegel > 60 U/l (männlich) bzw. > 38 U/l (weiblich) 	<u>GS 108 (Hauptkohorte):</u> TAF (N = 285) TDF (N = 141) davon relevante Teilpopulation (therapienaive Erwachsene): TAF (n = 209) TDF (n = 100) <u>GS 108-C (China-Kohorte):</u> TAF (N = 105) TDF (N = 50) davon relevante Teilpopulation (therapienaive Erwachsene): TAF (n = 53) TDF (n = 26)	<u>GS 108 (Hauptkohorte):</u> Screening: 45 Tage kontrollierte Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 96 Wochen bzw. ab Protokollamendment 3 (05.02.2016): 144 Wochen ▪ offene Behandlung mit TAF zusätzlich bis zu 240 Wochen Follow-up: 24 Wochen <u>GS 108-C (China-Kohorte):</u> Screening: 45 Tage kontrollierte Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 144 Wochen ▪ offene Behandlung mit TAF zusätzlich bis zu 240 Wochen Follow-up: 24 Wochen	<u>GS 108 (Hauptkohorte):</u> 105 Zentren in 16 Ländern 09/2013–laufend Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Interimsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 48 ▫ Woche 96 ▪ letzte Analyse: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 144 <u>GS 108-C (China-Kohorte):</u> 29 Zentren in China 06/2015–laufend Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Interimsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 48 ▫ Woche 96 ▪ letzte Analyse: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 144 	primär: virologisches Ansprechen mit HBV-DNA < 29 IE/ml zu Woche 48 sekundär: Gesamtmortalität, hepatozelluläres Karzinom, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofovirdisoproxil (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
GS 110, GS 110-C	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit HBeAg-positiver chronischer Hepatitis B, entweder therapienaiv oder therapieerfahren <ul style="list-style-type: none"> ▪ HBsAg positiv für mehr als 6 Monate oder dokumentierte chronische HBV-Infektion ▪ HBV-DNA $\geq 2 \times 10^4$ IE/ml zu Screening ▪ Serum-ALT-Spiegel > 60 U/l (männlich) bzw. > 38 U/l (weiblich) 	<u>GS 110 (Hauptkohorte):</u> TAF (N = 582) TDF (N = 293) davon relevante Teilpopulation (therapienaive Erwachsene): TAF (n = 393) TDF (n = 205) <u>GS 110-C (China-Kohorte):</u> TAF (N = 123) TDF (N = 58) davon relevante Teilpopulation (therapienaive Erwachsene): TAF (n = 72) TDF (n = 32)	<u>GS 110 (Hauptkohorte):</u> Screening: 45 Tage kontrollierte Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 96 Wochen bzw. ab Protokollamendment 3 (05.02.2016): 144 Wochen ▪ offene Behandlung mit TAF zusätzlich bis zu 240 Wochen Follow-up: 24 Wochen <u>GS 110-C (China-Kohorte):</u> Screening: 45 Tage kontrollierte Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 144 Wochen ▪ offene Behandlung mit TAF zusätzlich bis zu 240 Wochen Follow-up: 24 Wochen	<u>GS 110 (Hauptkohorte):</u> 161 Zentren in 19 Ländern 08/2013–laufend Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Interimsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 48 ▫ Woche 96 ▪ letzte Analyse: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 144 <u>GS 110-C (China-Kohorte):</u> 25 Zentren in China 06/2015–laufend Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Interimsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 48 ▫ Woche 96 ▪ letzte Analyse: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 144 	primär: virologisches Ansprechen mit HBV-DNA < 29 IE/ml zu Woche 48 sekundär: Gesamt mortalität, hepatozelluläres Karzinom, UEs
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung ALT: Alanin-Aminotransferase; DNA: Desoxyribonukleinsäure; HBeAg: Hepatitis-B-e-Antigen; HBsAg: Hepatitis-B-Oberflächen; HBV: Hepatitis-B-Virus; k. A.: keine Angabe; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofovirdisoproxil

Studie	Intervention	Vergleich
GS 108, GS 108-C	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 28 mg TAF als Fumarat (entspricht 25 mg Tenofoviralfenamid) 1-mal täglich, oral 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 300 mg TDF als Fumarat (entspricht 245 mg Tenofovirdisoproxil) 1-mal täglich, oral
	+	+
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TDF-Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TAF-Placebo
Vorbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Behandlung mit Interferon innerhalb eines Zeitraums von 6 Monaten vor Studieneinschluss ▪ Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit oralem Virostatikum zum Screening konnten diese bis zum Zeitpunkt der Randomisierung fortführen 		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ nephrotoxische Arzneimittel wie z. B. Aminoglykoside, Amphotericin B, Vancomycin, Cidofovir, Foscarnet, Cisplatin, Cyclosporin, Tacrolimus ▪ Probenecid ▪ Medikamente, deren Anwendung mit einer Verminderung der Nierenfunktion verbunden ist oder die aktiv um die renale Exkretion mit Tenofovir konkurrieren wie z. B. Cidofovir, Aciclovir, Valaciclovir, Ganciclovir, Valganciclovir ▪ systemisch wirksame antineoplastische Arzneimittel oder Kortikosteroide ▪ Bisphosphonate ▪ Medikamente deren Anwendung mit einem Risiko einer Interaktion mit Tenofovir verbunden ist wie z. B. Modafinil, Voriconazol, Johanniskraut 		
GS 110, GS 110-C	siehe Angaben zur Studie GS 108, GS 108-C	
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat; vs.: versus		

Bei den Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C handelt es sich um 4 randomisierte doppelblinde Parallelgruppenstudien mit nahezu identischem Studiendesign. Der Hauptunterschied zwischen den 4 Studien besteht darin, dass die Studien GS 108 und GS 108-C mit Patientinnen und Patienten mit negativem Hepatitis-B-e-Antigen (HBeAg)-Status durchgeführt wurden, während die Studien GS 110 und GS 110-C ausschließlich Patientinnen und Patienten mit positivem HBeAg-Status eingeschlossen haben. Bei den Studien GS 108-C und GS 110-C handelt es sich jeweils um zusätzliche Kohorten der jeweiligen Hauptstudien, die erst nach Beginn der Hauptstudien zusätzlich geplant wurden und ausschließlich Patientinnen und Patienten in China eingeschlossen haben. Ansonsten waren die Einschlusskriterien in allen 4 Studien nahezu dieselben. Es wurden in alle 4 Studien erwachsene Patientinnen und Patienten mit dokumentierter chronischer Hepatitis-B-Infektion eingeschlossen (z. B. Hepatitis-B-s-Antigen[HBsAg]-positiv für mehr als 6 Monate). Weitere Einschlusskriterien waren in allen 4 Studien ein Hepatitis-B-Virus-Desoxyribonukleinsäure(HBV-DNA)-Wert zum Zeitpunkt des Screenings von $\geq 2 \times 10^4$ IE/ml sowie ein Serum-(Alanin-Aminotransferase)ALT-Spiegel von > 60 U/l (Männer) bzw. > 38 U/l (Frauen) und ≤ 10 -mal der oberen Grenze des Normalbereichs (ULN) gemäß Spanne des Zentrallabors. Darüber hinaus mussten alle Patientinnen und

Patienten eine geschätzte Kreatinin-Clearance von ≥ 50 ml/min nach Cockcroft-Gault aufweisen. Das Vorliegen einer Leberzirrhose war kein Ausschlusskriterium, jedoch durften die Patientinnen und Patienten keine Vorgeschichte oder aktuelle Anzeichen einer klinisch hepatischen Dekompensation haben. Nicht eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer Ko-Infektion mit Hepatitis C, Hepatitis D oder HIV.

In die 4 Studien wurden insgesamt 1637 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit TAF (N = 1095) oder mit Tenofovirdisoproxilfumarat (TDF) (N = 542) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte in allen 4 Studien stratifiziert nach Plasma-HBV-DNA-Level (Studien GS 108 und GS 108-C: $< 7 \log_{10}$ IE/ml / $\geq 7 \log_{10}$ IE/ml bis $< 8 \log_{10}$ IE/ml / $\geq 8 \log_{10}$ IE/ml sowie Studien GS 110 und GS 110-C: $< 8 \log_{10}$ IE/ml / $\geq 8 \log_{10}$ IE/ml) und oralem antiviralem Vorbehandlungsstatus (nicht oral antiviral vorbehandelt / oral antiviral vorbehandelt). Als nicht oral antiviral vorbehandelt galten dabei Patientinnen und Patienten, die vorher weniger als 12 Wochen Nukleosid- / Nukleotidanaloga erhalten hatten. Unabhängig davon war eine vorangehende Interferontherapie gemäß Einschlusskriterien erlaubt, solange diese mindestens 6 Monate vor Studienbeginn beendet worden war.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen gemäß den Anforderungen in den jeweiligen Fachinformationen [3,4]. In allen 4 Studien wurde die Behandlung in denjenigen Fällen innerhalb von 3 bis 6 Monate beendet, in denen die Patientinnen und Patienten einen HBsAg-Verlust mit bestätigter Serokonversion (unabhängig vom HBeAg-Status) hatten und bereits mindestens 48 Wochen behandelt wurden.

Primärer Endpunkt aller 4 Studien war das virologische Ansprechen. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, das Auftreten hepatozellulärer Karzinome und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Relevante Teilpopulation

Für die vorliegende Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene) ist für alle 4 Studien jeweils die Teilpopulation der 1090 therapienaiven Erwachsenen ohne jegliche Vorbehandlung relevant (TAF: N = 727; TDF: N = 363). Der pU hat hierzu entsprechende Auswertungen im Dossier vorgelegt.

Datenschnitte

Die Dauer der doppelblinden Behandlungsphase (und damit der Zeitpunkt für die finale Analyse der doppelblinden Phase) war in allen 4 Studien zunächst für 48 Wochen geplant und wurde per Protokollamendements erst auf 96 Wochen und dann auf 144 Wochen ausgeweitet. Zum Zeitpunkt der Verabschiedung des letzten Amendements mit Ausweitung der doppelblinden Behandlungsphase auf 144 Wochen waren jedoch in den Hauptkohorten bereits etwa 50 % der therapienaiven Erwachsenen nach Woche 96 in die offene Erhaltungsphase (mit einheitlichem Erhalt von TAF) gewechselt. In den Kohorten in China war zum Zeitpunkt des Protokollamendements mit Ausweitung der doppelblinden Behandlungsphase auf 144 Wochen

keine Patientin bzw. kein Patient nach Woche 96 bereits in die offene Erhaltungsphase übergegangen. Allerdings liegen für die Kohorten in China noch keine Auswertungen zu Woche 144 vor.

Der pU legt in Modul 4 A für alle 4 Studien jeweils ausschließlich die Ergebnisse zu Woche 96 vor und führt für diese eine Metaanalyse durch. Er gibt an, dass die Daten zu Woche 144 nicht valide seien und begründet dies mit der reduzierten verbleibenden Patientenzahl. Er legt jedoch für die Daten zu Woche 144 in Modul 5 separat für die einzelnen Studien die gleichen Auswertungen vor wie für Woche 96, Metaanalysen berechnet er für die Daten zu Woche 144 jedoch nicht.

Die in Modul 5 vorliegenden Daten zu Nebenwirkungen für Woche 144 sind nicht verwertbar, da diese sowohl in den Studienunterlagen als auch in den Zusatzanalysen des pU nicht adäquat ausgewertet wurden. Es erfolgten für die Nebenwirkungen keine Analysen zu Woche 144, die die Studienpopulation auf diejenigen Patientinnen und Patienten einschränkt, die von Woche 96 bis Woche 144 weiterhin ihre randomisierte Behandlung erhielten. Damit enthalten die Daten zu TDF zu Woche 144 Ereignisse für Patientinnen und Patienten, die bereits von TDF in die offene Behandlungsphase mit TAF gewechselt waren.

Für die Nutzenbewertung bei therapienaiven Erwachsenen werden daher für alle Studien die Daten zu Woche 96 herangezogen. Nach Sichtung der UE-Daten zu Woche 144 zeigen sich keine relevanten Änderungen durch den längeren Beobachtungszeitraum.

Charakterisierung der Studienpopulationen

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil

Studie Charakteristika Kategorie	GS 108		GS 108-C		GS 110		GS 110-C	
	TAF	TDF	TAF	TDF	TAF	TDF	TAF	TDF
	N ^a = 209	N ^a = 99	N ^a = 53	N ^a = 26	N ^a = 393	N ^a = 204	N ^a = 72	N ^a = 32
Alter [Jahre], MW (SD)	46 (12)	49 (10)	42 (10)	46 (12)	37 (12)	38 (12)	32 (8)	34 (9)
Geschlecht [w / m], %	43 / 57	43 / 57	30 / 70	31 / 69	40 / 60	32 / 68	32 / 68	25 / 75
Region, n (%)								
Europa	49 (23,4) ^c	22 (22,2) ^c	0 (0)	0 (0)	56 (14,2) ^c	27 (13,2) ^c	0 (0)	0 (0)
Nordamerika	39 (18,7) ^c	20 (20,2) ^c	0 (0)	0 (0)	58 (14,8) ^c	35 (17,2) ^c	0 (0)	0 (0)
Ostasien	80 (38,3) ^c	50 (50,5) ^c	53 (100)	26 (100)	199 (50,6) ^c	105 (51,5) ^c	72 (100)	32 (100)
andere ^b	41 (19,6) ^c	7 (7,1) ^c	0 (0)	0 (0)	80 (20,4) ^c	37 (18,1) ^c	0 (0)	0 (0)
HBV-Genotyp, n (%)								
A	12 (5,7)	3 (3,0)	0 (0)	0 (0)	22 (5,6)	18 (8,8)	0 (0)	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)	0 (0)	87 (22,1)	38 (18,6)	0 (0)	0 (0)
E	5 (2,4)	2 (2,0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,3)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)
andere / unbekannt	0 (0)	1 (1,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,4)	0 (0)
HBeAg-Status, n (%)								
positiv	1 (0,5) ^d	1 (1,0) ^d	0 (0)	1 (3,8) ^d	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) ^d	2 (1,0) ^d	2 (2,8) ^d	0 (0)
Leberzirrhose, n (%)								
ja	18 (8,6)	12 (12,1)	0 (0)	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)

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	GS 108		GS 108-C		GS 110		GS 110-C	
	TAF	TDF	TAF	TDF	TAF	TDF	TAF	TDF
	N ^a = 209	N ^a = 99	N ^a = 53	N ^a = 26	N ^a = 393	N ^a = 204	N ^a = 72	N ^a = 32
FibroTest Score, 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)
Log ₁₀ der HBV-DNA (IE/ml), Median [Q1; Q3]	5,6 [4,9; 6,6]	5,6 [4,9; 6,5]	5,3 [4,4; 6,7]	5,4 [4,1; 5,7]	7,9 [7,0; 8,6]	8,0 [7,0; 8,5]	8,0 [7,4; 8,4]	7,8 [6,7; 8,3]
ALT (U/L), Median [Q1; Q3]	65 [43; 96]	61 [44; 88]	78 [51; 134]	79 [41; 185]	83 [60; 126]	86 [60; 136]	97 [67; 207]	93 [69; 246]
Erkrankungsdauer (Jahre), Median [Q1; Q3]	5,0 [2,0; 11,0]	5,0 [3,0; 11,0]	3,0 [2,0; 13,0]	10,5 [2,0; 16,0]	3,0 [2,0; 7,0]	3,0 [2,0; 6,0]	6,0 [2,5; 12,5]	6,5 [2,0; 17,0]
Therapieabbruch ^e , n (%)	15 (7,2)	7 (7,1)	2 (3,8)	2 (7,7)	36 (9,2)	23 (11,3)	4 (5,6)	2 (6,3)
Studienabbruch ^e , n (%)	15 (7,2)	9 (9,1)	2 (3,8)	2 (7,7)	40 (10,2)	22 (10,8)	4 (5,6)	2 (6,3)

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant

b: In der Kategorie „andere“ wurden folgende Regionen zusammengefasst: Australien, Indien und Neuseeland.

c: eigene Berechnung

d: Der HBeAg-Status änderte sich bis zur Visite bei Studienbeginn gegenüber dem Screening.

e: bezogen auf den Datenschnitt zu Woche 96

ALT: Alaninaminotransferase; DNA: Desoxyribonukleinsäure; HBeAg: Hepatitis-B-e-Antigen; HBsAg: Hepatitis-B-Oberflächen; HBV: Hepatitis-B-Virus;
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil, Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung;
TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; vs.: versus; w: weiblich

Insgesamt sind die Charakteristika der Studienpopulationen sowohl zwischen den Studien als auch jeweils zwischen den beiden Armen TAF und TDF in den Einzelstudien hinreichend vergleichbar.

Unterschiede zwischen den Studien sind hauptsächlich auf die bereits in Abschnitt 2.3.1.2 beschriebenen unterschiedlichen Einschlusskriterien hinsichtlich HBeAg-Status und Region zurückzuführen. Dies betrifft auch die Unterschiede beim HBV-DNA-Level und dem HBV-Genotyp. Da ein positiver HBeAg-Status mit dem HBV-DNA-Level positiv korreliert [5,6], war auch der HBV-DNA-Level in den 110er Studien im Median höher als in den 108er Studien. In die Studien GS 108-C und GS 110-C wurden außerdem wie bereits beschrieben ausschließlich Patientinnen und Patienten in China (Region Ostasien) eingeschlossen. Da die Region mit dem HBV-Genotyp korreliert [5,6], besteht auch hinsichtlich des Merkmals HBV-Genotyp ein Unterschied zwischen den Kohorten in China (GS 108-C und GS 110-C) und den Hauptkohorten (GS 108 und GS 110).

Zusammenfassend waren die eingeschlossenen therapienaiven erwachsenen Patientinnen und Patienten aus den Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C im Mittel etwa 41 Jahre alt und überwiegend männlich. Etwas mehr als die Hälfte aller Patientinnen und Patienten hatte zu Studienbeginn einen positiven HBeAg-Status. Größtenteils waren die Patientinnen und Patienten aus Ostasien sowie nicht kaukasischer Herkunft. Nur ein geringer Anteil der eingeschlossenen therapienaiven Erwachsenen hatte zu Studienbeginn nachweislich eine Leberzirrhose. Die Erkrankungsdauer betrug über alle Studien hinweg im Mittel etwa 5 Jahre.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofovirdisoproxil

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
GS 108	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
GS 108-C	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
GS 110	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
GS 110-C	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TAF: Tenofoviralfenamid; vs.: versus

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die eingeschlossenen Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - hepatozelluläres Karzinom
 - Leberzirrhose
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (Grad 3 bis 4 der Gilead Sciences Grading Skala [GSI-Skala])
 - Abbruch wegen UEs
 - Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)
 - Knochenfrakturen (SMQ und HLGT)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (Abschnitt 2.8.4.3.2).

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil

Studie	Endpunkte								
	Gesamtmoralität	Hepatocelluläres Karzinom (PT, SUEs)	Leberzirrhose	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (Grad 3 bis 4) ^a	Erkrankungen der Nieren und Harnwege ^b	Knochenfrakturen ^b
GS 108	ja	ja	nein ^c	nein ^d	ja	ja	ja	ja	ja
GS 108-C	ja	ja	nein ^c	nein ^d	ja	ja	ja	ja	ja
GS 110	ja	ja	nein ^c	nein ^d	ja	ja	ja	ja	ja
GS 110-C	ja	ja	nein ^c	nein ^d	ja	ja	ja	ja	ja

a: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“.

b: In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen werden als spezifische UEs die folgenden Ereignisse betrachtet (kodiert nach MedDRA): „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, UEs)“ und für den Endpunkt Knochenfrakturen: „Osteoporose / Osteopenie (SMQ, UEs)“ und „Frakturen (HLGT, UEs)“

c: keine verwertbaren Daten; zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.4.3.2

d: Endpunkt nicht erhoben

HLGT: Begriff für die Gruppe auf hoher Ebene; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; vs.: versus

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofovirdisoproxil

Studie	Studienbene	Endpunkte								
		Gesamtmortalität	Hepatozelluläres Karzinom (PT, SUE)	Leberzirrhose	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (Grad 3 bis 4) ^a	Erkrankungen der Nieren und Harnwege ^b	Knochenfrakturen ^b
GS 108	N	N	N	– ^c	– ^d	N	N	N	N	N
GS 108-C	N	N	N	– ^c	– ^d	N	N	N	N	N
GS 110	N	N	N	– ^c	– ^d	N	N	N	N	N
GS 110-C	N	N	N	– ^c	– ^d	N	N	N	N	N

a: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“
 b: In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen werden als spezifische UEs die folgenden Ereignisse betrachtet (kodiert nach MedDRA): „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, UEs)“ und für den Endpunkt Knochenfrakturen: „Osteoporose / Osteopenie (SMQ, UEs)“ und „Frakturen (HLGT, UEs)“.
 c: keine verwertbaren Daten; zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.4.3.2
 d: Endpunkt nicht erhoben
 HLGT: Begriff für die Gruppe auf hoher Ebene; MedDRA: medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; vs.: versus

In Übereinstimmung mit dem pU wird das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte als niedrig eingestuft.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 12 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von TAF mit TDF bei therapienaiven Erwachsenen mit chronischer Hepatitis B zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden dabei durch eigene Berechnungen ergänzt. Dies war aus folgenden Gründen erforderlich:

- **Peto Odds Ratio (POR):** Das POR ist bei seltenen Ereignissen ($\leq 1\%$) nur dann als Schätzer für das relative Risiko zu verwenden, wenn das beobachtete POR in Abhängigkeit vom jeweiligen Gruppengrößenverhältnis und einer 1,1-fachen tolerierten Abweichung zwischen den in der Publikation von Brockhaus 2014 [7] (siehe dort Tabelle III) angegebenen maximalen Effektstärken liegt. Das Gruppengrößenverhältnis liegt für alle 4 Studien bei ca. 2:1. Hieraus ergibt sich ein tolerierter Bereich für das beobachtete POR von 0,32 bis 1,83. Nur wenn diese Voraussetzung in allen Studien gegeben ist, ist das POR für die metaanalytische Zusammenfassung geeignet. Der pU hat dem gegenüber immer dann primär Ergebnisse aus Metaanalysen basierend auf dem Effektmaß POR zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, wenn in mindestens 1 der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien in mindestens 1 Behandlungsarm $\leq 1\%$ Ereignisse auftraten und – nach Angabe des pU – die Wahl des POR sinnvoll sei. Dieses Vorgehen ist jedoch nicht adäquat.
- **Modell der Metaanalyse:** Der pU verwendet zudem zur metaanalytischen Zusammenfassung der 4 eingeschlossenen Studien (GS 108, GS 108-C, GS 110, GS 110-C) für binäre Endpunkte mit dem Effektmaß RR ein Modell mit zufälligen Effekten nach DerSimonian-Laird. Abweichend davon wird in der vorliegenden Situation für binäre Endpunkte ein Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel gewählt (zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.4.3.1). Es werden daher alle Metaanalysen des pU für die in Tabelle 12 dargestellten eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte neu gerechnet.

Die Forest Plots zu den selbst berechneten Metaanalysen finden sich in Anhang A. Die Ergebnisse zu häufigen UEs sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Datenschnitt zu Woche 96) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil

Endpunktkategorie	TAF		TDF		TAF vs. TDF
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamt mortalität					
GS 108	209	0 (0)	99	0 (0)	n. b.
GS 108-C	53	0 (0)	26	0 (0)	n. b.
GS 110	393	0 (0)	204	0 (0)	n. b.
GS 110-C	72	0 (0)	32	0 (0)	n. b.
Gesamt					n. b.
Morbidität					
hepatozelluläres Karzinom (SUE)					
GS 108	209	2 (1,0)	99	3 (3,0)	0,32 [0,05; 1,86]; 0,203
GS 108-C	53	0 (0)	26	0 (0)	n. b.
GS 110	393	1 (0,3)	204	2 (1,0)	0,26 [0,02; 2,85]; 0,270
GS 110-C	72	0 (0)	32	0 (0)	n. b.
Gesamt ^a					0,29 [0,07; 1,22]; 0,092
Leberzirrhose					
GS 108					
GS 108-C					
GS 110					keine verwertbaren Daten
GS 110-C					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den eingeschlossenen Studien nicht untersucht.			
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
GS 108	209	170 (81,3)	99	75 (75,8)	–
GS 108-C	53	46 (86,8)	26	26 (100)	–
GS 110	393	292 (74,3)	204	149 (73,0)	–
GS 110-C	72	60 (83,3)	32	28 (87,5)	–
SUEs					
GS 108	209	19 (9,1)	99	10 (10,1)	0,90 [0,43; 1,86]; 0,777
GS 108-C	53	1 (1,9)	26	6 (23,1)	0,08 [0,01; 0,64]; 0,017
GS 110	393	20 (5,1)	204	8 (3,9)	1,30 [0,58; 2,89]; 0,524
GS 110-C	72	4 (5,6)	32	1 (3,1)	1,78 [0,21; 15,28]; 0,600
Gesamt ^a					0,86 [0,54; 1,39]; 0,548

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Datenschnitt zu Woche 96) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofovirdisoproxil (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	TAF		TDF		TAF vs. TDF
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
schwere UEs (Grad 3 bis 4) ^b					
GS 108	209	12 (5,7)	99	5 (5,1)	1,14 [0,41; 3,14]; 0,805
GS 108-C	53	2 (3,8)	26	1 (3,8)	0,98 [0,09; 10,33]; 0,987
GS 110	393	22 (5,6)	204	10 (4,9)	1,14 [0,55; 2,37]; 0,721
GS 110-C	72	4 (5,6)	32	2 (6,3)	0,89 [0,17; 4,61]; 0,888
Gesamt ^a					1,10 [0,64; 1,89]; 0,724
Abbruch wegen UEs					
GS 108	209	4 (1,9)	99	1 (1,0)	1,89 [0,21; 16,73]; 0,565
GS 108-C	53	0 (0)	26	1 (3,8)	0,17 [0,01; 3,96]; 0,268
GS 110	393	3 (0,8)	204	3 (1,5)	0,52 [0,11; 2,55]; 0,419
GS 110-C	72	0 (0)	32	0 (0)	n. b.
Gesamt ^a					0,68 [0,23; 2,04]; 0,489
Spezifische UEs					
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) ^c					
GS 108	209	10 (4,8)	99	7 (7,1)	0,68 [0,27; 1,73]; 0,413
GS 108-C	53	3 (5,7)	26	3 (11,5)	0,49 [0,11; 2,27]; 0,362
GS 110	393	17 (4,3)	204	6 (2,9)	1,47 [0,59; 3,67]; 0,409
GS 110-C	72	3 (4,2)	32	2 (6,3)	0,67 [0,12; 3,80]; 0,648
Gesamt ^a					0,90 [0,52; 1,58]; 0,722
Knochenfrakturen (SMQ und HLG ^T)					
GS 108	209	3 (1,4)	99	3 (3,0)	0,47 [0,10; 2,31]; 0,355
GS 108-C	53	0 (0)	26	0 (0)	n. b.
GS 110	393	3 (0,8)	204	2 (1,0)	0,78 [0,13; 4,62]; 0,783
GS 110-C	72	0 (0)	32	0 (0)	n. b.
Gesamt ^a					0,59 [0,18; 1,92]; 0,384
a: eigene Berechnung; Metaanalyse mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel					
b: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“					
c: Nierenversagen oder proximale Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom) trat bei keinem der therapienaiven Erwachsenen in den eingeschlossenen Studien auf. In Studie GS 110-C gab es im TDF-Arm 1 UE Nierentubuluserkrankung (PT, Grad 1).					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat; vs.: versus					

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Belege, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Es trat kein Todesfall in den 4 Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von TAF im Vergleich zu Tenofovirdisoproxil, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Hepatozelluläres Karzinom

Beim Endpunkt hepatozelluläres Karzinom traten in den 4 Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C nur wenige Ereignisse auf: in den TAF-Armen 3 (0,4 %) und in den TDF-Armen 5 (1,4 %). In der Metaanalyse der 4 Studien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von TAF im Vergleich zu Tenofovirdisoproxil, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht im Ergebnis der Einschätzung des pU, der den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom allerdings als spezifisches UE auswertet.

Leberzirrhose

Für den Endpunkt Leberzirrhose liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.8.4.3.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von TAF im Vergleich zu Tenofovirdisoproxil, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Endpunkt Lebererkrankungen operationalisiert als hepatische Fibrose und Zirrhose als spezifisches UE mit Bedeutung für das Krankheitsbild auswählt und einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit positivem HBeAg-Status zu Studienbeginn ableitet. Eine Berechnung von Subgruppenanalysen ist in der vorliegenden Datensituation allerdings nicht adäquat, da in keiner Subgruppe eine Mindestanzahl von 10 Ereignissen auftrat. Zudem ist die vorliegende Operationalisierung für den Endpunkt hepatische Fibrose und Zirrhose ungeeignet (siehe Abschnitt 2.8.4.3.2).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C wurden keine Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von TAF im Vergleich zu Tenofovirdisoproxil, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht im Ergebnis der Einschätzung des pU, der die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei der Ableitung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (GSI-Skala Grad 3 bis 4) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (GSI-Skala Grad 3 bis 4) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils in der Metaanalyse der 4 Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von TAF im Vergleich zu Tenofoviridisoproxil, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Spezifische UEs

Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Knochenfrakturen

Für die spezifischen UEs Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Knochenfrakturen zeigt sich jeweils in der Metaanalyse der 4 Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von TAF im Vergleich zu Tenofoviridisoproxil, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Dies entspricht teilweise der Einschätzung des pU, der für die Endpunkte Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Knochenfrakturen einzeln betrachtet ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen findet, jedoch zusätzlich nicht validierte Surrogatendpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.8.4.3.2 und 2.8.9.4).

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Die folgenden Subgruppenmerkmale sind für die Nutzenbewertung relevant:

- Alter (< 50, ≥ 50 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Region (Ostasien, Europa, Nordamerika, andere)
- Ethnie (kaukasisch, nicht kaukasisch)
- HBeAg-Status zu Baseline (positiv, negativ)
- HBV-DNA zu Baseline (< 10⁷ IE/ml, ≥ 10⁷ IE/ml)
- Leberzirrhose zu Baseline (ja, nein oder unbekannt)

Zwar sind für alle Endpunkte Subgruppenanalysen zu diesen Merkmalen verfügbar. Allerdings sind die vorgelegten Analysen des pU nicht verwertbar, da er statt eines Modells mit festen Effekten, für die gepoolten Subgruppenanalysen basierend auf dem Effektschätzer RR ein Modell mit zufälligen Effekten wählt.

Wie in den Abschnitten 2.8.4.3.4 und 2.8.4.3.1 beschrieben ist dieses Vorgehen nicht adäquat. Die Subgruppenanalysen wurden daher für die in Tabelle 12 dargestellten Endpunkte neu berechnet, wenn sich nach den Berechnungen des pU ein Ergebnis mit $p < 0,1$ (d. h. nahe der Signifikanzgrenze von $\alpha < 0,05$) für den Interaktionstest zeigt. Für alle anderen Endpunkte ließen sich statistisch signifikante Interaktionen mit ausreichender Sicherheit ausschließen. Interaktionstests wurden zudem nur dann durchgeführt, wenn, unabhängig vom Datentyp, mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Gemäß dieser Methodik ergeben sich hinsichtlich der eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte keine relevanten Subgruppenergebnisse.

2.3.2.5 Ergänzende Bewertung von Analysen des pU zu spezifischen UEs

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden aus den häufigen UEs keine spezifischen UEs identifiziert, aus denen sich ein höherer oder geringerer Schaden von TAF ableiten lässt.

Der pU leitet hingegen für einzelne spezifische UEs einen geringeren Schaden von TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Er stellt hierfür zunächst alle häufigen UEs, SUEs, schweren UEs (GSI-Skala Grad 3 bis 4) sowie Therapieabbrüche aufgrund von UEs als spezifische UEs dar. Als Schwellenwerte für die Häufigkeiten verwendet er dieselben wie in der vorliegenden Nutzenbewertung (UEs: 5 %; SUEs, schwere UEs und Therapieabbrüche aufgrund von UEs: 1 %, siehe Anhang B), wobei er zusätzlich die Einschränkung macht, dass mindestens 2 Ereignisse in beiden Behandlungsarmen aufgetreten sein müssen.

Da der pU hauptsächlich auf Basis spezifischer UEs einen Zusatznutzen von TAF für die Population der therapie-naiven Erwachsenen ableitet, wird die Datenlage zu den weiteren spezifischen UEs nachfolgend detailliert beschrieben.

Inadäquate Methodik des pU, Nachberechnung erforderlich

Wie bereits beschrieben war die Methodik des pU zur Berechnung von Metaanalysen nicht adäquat, da er entweder ein nicht geeignetes Modell wählt oder der gewählte Effektschätzer (POR) zur Ableitung des Zusatznutzens in der jeweiligen Datenlage nicht geeignet ist.

Es wurden deshalb für diejenigen spezifischen UEs diejenigen Ergebnisse neu gerechnet, für die sich nach den Berechnungen des pU ein Ergebnis $p < 0,1$ (d. h. nahe der Signifikanzgrenze von $\alpha < 0,05$) in der Metaanalyse der 4 eingeschlossenen Studien zeigte.

Gemäß dieser Berechnungen zeigen sich für lediglich 4 UEs in der Metaanalyse der eingeschlossenen Studien statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 36 in Anhang C.1). Dabei handelt es sich

- um einen Laborwert (PT Amylase) mit nicht mehr als geringfügigem Effekt zugunsten von TAF,
- um die SOC Erkrankungen des Nervensystems mit zugehörigem PT Kopfschmerz, jeweils mit nicht mehr als geringfügigem Effekt zuungunsten von TAF, sowie
- um das PT Bandscheibenprotrusion (ohne weitere Spezifikation) mit einem Effekt zugunsten von TAF. Bei dieser handelt es sich nicht unmittelbar um ein patientenrelevantes Ereignis, da Ausmaß und Symptomatik aus der PT selbst nicht hervorgehen. Betrachtet man beispielsweise das PT Rückenschmerz, das eine unmittelbare Symptomatik erfasst, zeigen sich hier über beide Behandlungsarme hinweg insgesamt deutlich mehr Ereignisse ohne auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt lassen sich daher aus den häufigen UEs keine spezifischen UEs identifizieren, aus denen sich ein höherer oder geringerer Schaden von TAF ableiten lässt.

Weitere vermeintlich statistisch signifikante Unterschiede bei häufigen UEs, die der pU zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht, resultieren aus der beschriebenen inadäquaten Berechnung des pU.

Subgruppenanalysen zu spezifischen UEs

Für die Nutzenbewertung werden Subgruppenanalysen zu häufigen UEs regelhaft nur dann durchgeführt, wenn diese als UEs identifiziert wurden, aus denen sich für die zu bewertende Population gemäß Fragestellung ein höherer oder geringerer Schaden von TAF ableiten lässt. Da wie vorangehend beschrieben keine spezifischen UEs identifiziert wurden, aus denen sich ein höherer oder geringerer Schaden von TAF ableiten lässt, waren hierzu auch keine weiteren Subgruppenanalysen durchzuführen.

Der pU berechnet hingegen für alle von ihm dargestellten häufigen UEs Subgruppenanalysen. Auch diese Berechnungen sind jeweils aus mindestens einem der folgenden Gründe nicht adäquat:

- **Effektschätzung:** Betrachtung des POR anstelle des RR (siehe Abschnitte 2.3.2.3, 2.8.4.3.1 und 2.8.4.3.4)
- **Modell der Metaanalyse:** Verwendung eines Modells mit zufälligen Effekten anstelle eines Modells mit festen Effekten (siehe Abschnitt 2.8.4.3.1)
- **Mindestanzahl Ereignisse:** Berechnung von Subgruppenanalysen bei < 10 Ereignissen pro Subgruppe (siehe Abschnitt 2.8.4.3.4)

Es wurden deshalb diejenigen Subgruppenanalysen neu gerechnet, für die der pU eine statistisch signifikante Effektmodifikation ($p \leq 0,05$) gefunden hatte. Dies ermöglicht es, die vom pU auf Basis einer inadäquaten Methodik identifizierten Effektmodifikationen anhand adäquater Berechnungen einzuschätzen.

Gemäß dieser Berechnung zeigen sich die in der nachfolgenden Tabelle 13 dargestellten statistisch signifikanten und mehr als geringfügigen Effekte aus Subgruppenanalysen zu spezifischen UEs. Die zugehörigen Forest Plots finden sich in Anhang C.2.

Tabelle 13: Statistisch signifikante und mehr als geringfügige Effekte zu UEs in der Metaanalyse der Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C (Datenschnitt zu Woche 96) – RCT, direkter Vergleich: therapie-naive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil, Subgruppenergebnisse

Studien Endpunkt Merkmal Subgruppe	TAF		TDF		TAF vs. TDF	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C						
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC, UEs)						
Leberzirrhose zu Baseline						
ja	45	14 (31,1)	34	2 (5,9)	4,93 [1,21; 20,10]	0,026 ^a
nein oder unbekannt	682	130 (19,1)	327	76 (23,2)	0,82 [0,64; 1,05]	0,123 ^a
Gesamt					Interaktion:	0,014 ^a
<i>darin enthalten:</i>						
Rückenschmerzen (PT, UEs)						
HBV-DNA zu Baseline						
< 10 ⁷ IE/ml	336	27 (8,0)	168	4 (2,4)	2,84 [1,12; 7,19]	0,028 ^a
≥ 10 ⁷ IE/ml	391	15 (3,8)	193	15 (7,8)	0,49 [0,25; 0,96]	0,037 ^a
Gesamt					Interaktion:	0,003 ^a
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)						
Geschlecht						
weiblich	286	53 (18,5)	124	10 (8,1)	2,24 [1,19; 4,18]	0,012 ^a
männlich	441	54 (12,2)	237	29 (12,2)	0,99 [0,65; 1,52]	0,976 ^a
Gesamt					Interaktion:	0,035 ^a
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)						
HBeAg-Status						
positiv	465	7 (1,5)	236	1 (0,4)	2,51 [0,44; 14,29]	0,299 ^a
negativ	262	4 (1,5)	125	7 (5,6)	0,29 [0,09; 0,92]	0,035 ^a
Gesamt					Interaktion:	0,042 ^a
Appetit vermindert (PT, UEs)						
HBeAg-Status						
positiv	465	11 (2,4)	236	5 (2,1)	1,12 [0,40; 3,17]	0,831 ^a
negativ	262	1 (0,4)	125	7 (5,6)	0,10 [0,02; 0,55]	0,008 ^a
Gesamt					Interaktion:	0,018 ^a
a: eigene Berechnung, Metaanalyse mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel DNA: Desoxyribonukleinsäure; HBeAg: Hepatitis-B-e-Antigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Die 5 dargestellten Subgruppeneffekte sind teilweise zum Vorteil und teilweise zum Nachteil von TAF gegenüber TDF. Dabei zeigt sich kein konsistentes Bild, da Subgruppeneffekte für 4 unterschiedliche Subgruppenmerkmale vorliegen. Aufgrund der geringen Fallzahl in der Mehrzahl der identifizierten Effektmodifikationen wären weitergehende Analysen wie Subgruppenanalysen höherer Ordnung nicht interpretierbar. Insgesamt lassen sich daher – auch nach weitergehender Bewertung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen zu häufigen UEs – keine Subgruppen identifizieren, für die sich ein höherer oder geringerer Schaden von TAF anhand spezifischer UEs ableiten lässt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der mit seiner inadäquaten Methodik weitere statistisch signifikante Effekte findet und diese teilweise zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht. Für die UEs gastroösophageale Refluxkrankheit (PT), Osteopenie (PT) und hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT) lagen dabei jedoch jeweils weniger als 10 Ereignisse in allen Subgruppen vor. Für die hepatische Fibrose und Zirrhose widerspricht der pU seiner eigenen Methodik, da er angegeben hat Subgruppenanalysen nur dann durchzuführen, wenn insgesamt mindestens 11 Ereignisse auftraten; hier lagen aber insgesamt nur 10 Ereignisse vor. Die in Tabelle 13 dargestellten statistisch signifikanten und mehr als geringfügigen Unterschiede zuungunsten von TAF in einzelnen Subgruppen zieht der pU hingegen sämtlich nicht zur Ableitung eines höheren Schadens von TAF heran.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [8].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil

Endpunktkategorie Endpunkt	TAF vs. TDF Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: n. b.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
hepatozelluläres Karzinom (SUE)	0–1,0 % vs. 0–3,0 % RR: 0,29 [0,07; 1,22] p = 0,092	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Leberzirrhose	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
nicht untersucht		
Nebenwirkungen		
SUEs	1,9–9,1 % vs. 3,1–23,1 % RR: 0,86 [0,54; 1,39] p = 0,548	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (Grad 3 bis 4)	3,8–5,7 % vs. 3,8–6,3 % RR: 1,10 [0,64; 1,89] p = 0,724	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	0–1,9 % vs. 0–3,8 % RR: 0,68 [0,23; 2,04] p = 0,489	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	4,2–5,7 % vs. 2,9–11,5 % RR: 0,90 [0,52; 1,58] p = 0,722	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Knochenfrakturen (SMQ und HLGt)	0–1,4 % vs. 0–3,0 % RR: 0,59 [0,18; 1,92] p = 0,384	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI _o) KI: Konfidenzintervall; KI _o : obere Grenze Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von TAF im Vergleich zu Tenofoviridisoproxil

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
TAF: Tenofoviralfenamid	

Es ergeben sich weder positive noch negative Effekte. Daraus ergibt sich für therapie-naive Erwachsene mit chronischer Hepatitis B kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

GS 108

Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, Lim YS, Fung S, Marcellin P et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2018; 68(4): 672-681.

Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HL, Chuang WL, Stepanova T et al. Correction: "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(3): 196-206). *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1(3): e2.

Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HLY, 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. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1(3): 196-206.

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-S796.

Gilead Sciences. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for treatment of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 28.09.2018 [Zugriff: 16.10.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940341>.

Gilead Sciences. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for treatment of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B: study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 28.09.2018 [Zugriff: 16.10.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01940341>.

Gilead Sciences. 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 [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000626-63.

Gilead Sciences. 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 [online]. In: Clinical Trials Registry - India. 08.03.2018 [Zugriff: 16.10.2018]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=8288>.

Gilead Sciences. 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 clinical study report [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. 10.02.2017 [Zugriff: 16.10.2018]. URL: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2713492-1-0-6064B4-20170926085816.pdf>.

Gilead Sciences. 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: study GS-US-320-0108; interim week 96 clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Gilead Sciences. 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: study GS-US-320-0108 (week 96 analysis); Gesamtpopulation; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Gilead Sciences. 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: study GS-US-320-0108 (week 96 analysis); Subgruppen; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

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 20.06.2018 [Epub ahead of print].

GS 108-C

Gilead Sciences. 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): study GS-US-320-0108-C (week 48 analysis); Gesamtpopulation; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Gilead Sciences. 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): study GS-US-320-0108-C (week 96 analysis); Subgruppen; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Gilead Sciences. 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): study GS-US-320-0108-C (week 96 analysis); Gesamtpopulation; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Gilead Sciences. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for treatment of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B (China): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.04.2018 [Zugriff: 16.10.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02836236>.

Gilead Sciences. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for treatment of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B (China): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.04.2018 [Zugriff: 16.10.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02836236>.

GS 110

Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, Lim YS, Fung S, Marcellin P et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2018; 68(4): 672-681.

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-S796.

Chan HL, Fung S, Seto WK, Chuang WL, Chen CY, Kim HJ et al. Correction: "Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial" (*Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1(3): 185-195). *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1(3): e2.

Chan HLY, 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. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1(3): 185-195.

Gilead Sciences. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for treatment of hepatitis B e antigen-positive hepatitis B: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.09.2018 [Zugriff: 16.10.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940471>.

Gilead Sciences. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for treatment of hepatitis B e antigen-positive hepatitis B: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.09.2018 [Zugriff: 16.10.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01940471>.

Gilead Sciences. 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 [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000636-10.

Gilead Sciences. 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 [online]. In: Clinical Trials Registry - India. 09.03.2018 [Zugriff: 16.10.2018]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=8295>.

Gilead Sciences. 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 clinical study report [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. 02.02.2017 [Zugriff: 16.10.2018]. URL: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2713492-1-0-6BD14E-20170626151641.pdf>.

Gilead Sciences. 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: study GS-US-320-0110; interim week 96 clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Gilead Sciences. 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: study GS-US-320-0110; interim week 48 China-specific clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Gilead Sciences. 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: study GS-US-320-0110 (week 96 analysis); Gesamtpopulation; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Gilead Sciences. 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: study GS-US-320-0110 (week 96 analysis); Subgruppen; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

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 20.06.2018 [Epub ahead of print].

GS 110-C

Gilead Sciences. 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): study GS-US-320-0110-C (week 48 analysis); Gesamtpopulation; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Gilead Sciences. 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): study GS-US-320-0110-C (week 96 analysis); Subgruppen; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Gilead Sciences. 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): study GS-US-320-0110-C (week 96 analysis); Gesamtpopulation; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Gilead Sciences. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for treatment of hepatitis B e antigen-positive hepatitis B (China): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.04.2018 [Zugriff: 16.10.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02836249>.

Gilead Sciences. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for treatment of hepatitis B e antigen-positive hepatitis B (China): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 17.07.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02836249>.

2.4 Fragestellung 2: therapieerfahrene Erwachsene

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu TAF (Stand zum 17.07.2018)
- bibliografische Recherche zu TAF (letzte Suche am 17.07.2018)
- Suche in Studienregistern zu TAF (letzte Suche am 24.07.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu TAF (letzte Suche am 09.10.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Insgesamt liegen für Fragestellung 2 keine relevanten Studien vor. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei therapieerfahrenen Erwachsenen liegen keine relevanten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens bei therapieerfahrenen Erwachsenen keine relevanten Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von TAF für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da für Fragestellung 2 keine relevanten Daten vorliegen.

2.5 Fragestellung 3: therapienaive Jugendliche

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu TAF (Stand zum 17.07.2018)
- bibliografische Recherche zu TAF (letzte Suche am 17.07.2018)
- Suche in Studienregistern zu TAF (letzte Suche am 24.07.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu TAF (letzte Suche am 09.10.2018)

Der pU hat in seinem Dossier keine Studie zur Fragestellung 3 vorgelegt. Auch durch die Überprüfung der Vollständigkeit wurde keine relevante Studie identifiziert.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei therapienaiven Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da für die Bewertung des Zusatznutzens bei therapienaiven Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg keine Daten vorliegen, ist ein Zusatznutzen von TAF für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da für Fragestellung 3 keine Daten vorliegen.

2.6 Fragestellung 4: therapieerfahrene Jugendliche

2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu TAF (Stand zum 17.07.2018)
- bibliografische Recherche zu TAF (letzte Suche am 17.07.2018)
- Suche in Studienregistern zu TAF (letzte Suche am 24.07.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu TAF (letzte Suche am 09.10.2018)

Der pU hat in seinem Dossier keine Studie zur Fragestellung 4 vorgelegt. Auch durch die Überprüfung der Vollständigkeit wurde keine relevante Studie identifiziert.

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei therapieerfahrenen Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.6.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da für die Bewertung des Zusatznutzens bei therapieerfahrenen Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg keine Daten vorliegen, ist ein Zusatznutzen von TAF für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

2.6.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da für Fragestellung 4 keine Daten vorliegen.

2.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von TAF im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 16: TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens bei chronischer Hepatitis B

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
therapienaive Erwachsene	(PEG-)Interferon alfa oder Tenofovirdisoproxil oder Entecavir	Zusatznutzen nicht belegt
therapieerfahrene Erwachsene	patientenindividuelle antivirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen	Zusatznutzen nicht belegt
therapienaive Jugendliche ^b	Tenofovirdisoproxil oder Entecavir	Zusatznutzen nicht belegt
therapieerfahrene Jugendliche ^b	Tenofovirdisoproxil	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAF: Tenofoviralfenamid		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für terapienaive Erwachsene einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.8 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.8.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU folgt für alle 4 Fragestellungen (Erwachsene und Jugendliche, jeweils therapie-naiv und therapieerfahren) der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, die in Tabelle 4 dargestellt ist.

2.8.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit chronischer Hepatitis B. Die Bewertung soll laut pU anhand patientenrelevanter Endpunkte auf der Basis von RCTs erfolgen. Der pU gibt an, nur Studien mit einer Mindestdauer von 48 Wochen in die Bewertung einzuschließen.

Der pU unterscheidet zudem seine Patientenpopulation bezüglich Alter und Vorbehandlungsstatus gemäß den Festlegungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Fragestellungen des pU entsprechen damit denen dieser Nutzenbewertung (siehe Tabelle 4). Allerdings sind die weiteren Angaben des pU zur Vergleichstherapie für therapieerfahrene Erwachsene (Fragestellung 2) nur teilweise sachgerecht.

Vergleichstherapie für therapieerfahrene Erwachsene

Der pU gibt an, dass sich eine individuelle antivirale Therapie aus Vorbehandlung und Umstellungsindikation ergäbe. Bei therapieerfahrenen Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation sei dies die Fortführung der bestehenden Therapie. Therapieerfahrene Patientinnen und Patienten mit einer Umstellungsindikation seien auf eine entsprechend der patientenindividuellen Voraussetzungen zu bestimmende Therapie umzustellen. Die Umstellungsindikation sei dabei definiert als insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Er operationalisiert die zweckmäßige Vergleichstherapie darauffolgend mit einer Unterscheidung zwischen Patientinnen und Patienten mit und ohne Umstellungsindikation.

Dieser Argumentation wird nur mit Einschränkungen gefolgt. So hat der G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zwischen Patientengruppen mit und ohne „Umstellungsindikation“ unterschieden. Sofern der pU für die Fragestellung der therapieerfahrenen

Erwachsenen Daten vorlegt, in denen die bisherige Therapie der Patientinnen und Patienten unverändert fortgeführt wird, ist daher zu prüfen, ob diese Fortführung eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt. Insbesondere in Situationen, in denen diese Patientinnen und Patienten gleichzeitig eine erhöhte Viruslast haben, ist kritisch zu hinterfragen, ob eine unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie adäquat ist.

Einschlusskriterien

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.8.4.3.2 zu finden.

Die vom pU genannten Ein- und Ausschlusskriterien sind insgesamt für alle Fragestellungen geeignet, relevante Studien zu identifizieren.

2.8.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.8.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurde neben den für Fragestellung 1 eingeschlossenen Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 sowie GS 110-C keine zusätzliche geeignete Studie identifiziert.

2.8.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Fragestellung1: therapienaive Erwachsene

Der Studienpool des pU für therapienaive Erwachsene zur Bewertung des Zusatznutzens von TAF besteht aus den Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 sowie GS 110-C. In diesen RCTs wurde TAF mit TDF verglichen. Dem pU wird hinsichtlich der Relevanz der 4 Studien gefolgt.

Fragestellung 2: therapieerfahrene Erwachsene

In die Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 sowie GS 110-C wurden zwar auch therapieerfahrene Erwachsene eingeschlossen. Der pU zieht die Daten der jeweiligen Teilpopulationen jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran, da er Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sieht. Diese Einschätzung ist sachgerecht.

Fragestellungen 3 und 4: therapienaive und therapieerfahrene Jugendliche

Der pU identifiziert für die Fragestellungen 3 und 4 keine relevanten Studien. Auch durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden keine relevanten Studien für die Fragestellungen 3 und 4 identifiziert. Somit liegen für Jugendliche mit chronischer Hepatitis B unabhängig vom Vorbehandlungsstatus keine Daten vor.

2.8.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

Da nur für therapienaive Erwachsene (Fragestellung 1) relevante Daten vorliegen, beziehen sich die Kommentare im Folgenden, sofern nicht anders angegeben, auf diese Fragestellung.

2.8.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Studiendesign und Population

Zur Bewertung des Zusatznutzens von TAF bei therapie-naiven Erwachsenen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie schließt der pU die Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 sowie GS 110-C ein. In diesen RCTs wurde TAF mit TDF verglichen. Alle 4 Studien haben therapieerfahrene und therapie-naive erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Der pU zieht jeweils die Teilpopulationen der therapie-naiven Erwachsenen heran. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Das Studiendesign und die Population beschreibt er hinreichend. In dieser Nutzenbewertung findet sich eine Beschreibung der Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C in Abschnitt 2.3.1.2.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungsalltag aufgrund der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen mit der Population deutscher Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis B gegeben sei. Er beruft sich hierzu auf verschiedene Quellen [9-11], die die Vergleichbarkeit hinsichtlich Alter, Geschlecht und Zirrhose-Vorgeschichte zeigten.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.8.4.2 Verzerrungspotenzial

Methodik

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.4 des Dossiers. Er verweist dort auf die in Anhang 4-F zu Modul 4 A abgelegten Bewertungsbogen. Dem Vorgehen wird bis auf einen Punkt gefolgt. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen gemeinsam. Dies ist nicht adäquat, weil für diese Endpunkte grundsätzlich verschiedene Ursachen für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen können.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Die Angaben des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2). Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E). Der pU bewertet das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für alle eingeschlossenen Studien (GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C) mit niedrig. Diesen Bewertungen wird gefolgt.

Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Für die einzelnen Endpunkte befinden sich die Angaben des pU in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Für alle in der Bewertung berücksichtigten Endpunkte

bewertet der pU das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse mit niedrig. Diesen Bewertungen wird gefolgt.

2.8.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.8.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Metaanalysen

Verwendung des Effektmaßes POR

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.3 in Modul 4 A des Dossiers die statistische Methodik zur Berechnung von Effektschätzern, zur Durchführung von Metaanalysen, zur Abschätzung der klinischen Relevanz und zum Umgang mit Heterogenität. Dieser Methodik wird nur teilweise gefolgt. Primär verwendet der pU für die Metaanalysen binärer Endpunkte die Effektmaße RR und Odds Ratio (OR). Die vom pU zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Ergebnisse aus Metaanalysen basieren immer dann auf dem Effektmaß POR, wenn in einer der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien in mindestens einem Behandlungsarm $\leq 1\%$ Ereignisse auftraten und – nach Angabe des pU – die Wahl des POR sinnvoll sei. Das POR ist allerdings nur in bestimmten Datenkonstellationen geeignet (siehe Abschnitt 2.3.2.3). Für die Datenkonstellationen, in denen der pU auf Basis des POR bei UEs einen Zusatznutzen ableitet, sind die Voraussetzungen für die Verwendung des POR nicht gegeben.

Modell für die Metaanalysen

Der pU wählt zur metaanalytischen Zusammenfassung der 4 eingeschlossenen Studien (GS 108, GS 108-C, GS 110, GS 110-C) für das RR und OR ein Modell mit zufälligen Effekten nach DerSimonian-Laird. Der pU begründet dies damit, dass potenzielle klinische Heterogenität zwischen den Studien bestehe hinsichtlich HBeAg-Status und dadurch, dass in die Studien GS 108-C und GS 100-C ausschließlich chinesische Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden. Da jedoch die Studien insbesondere hinsichtlich Methodik nahezu identisch sind und beim HBeAg-Status und der Region über die patientenrelevanten Endpunkte hinweg keine relevanten Unterschiede vorliegen, ist ein Modell mit festem Effekt für die Metaanalyse adäquat. Daher wird in der vorliegenden Bewertung für die metaanalytischen Zusammenfassungen und für die Interaktionstests einschließlich Subgruppenanalysen ein Modell mit festem Effekt gewählt. Für binäre Endpunkte wird die Methode nach Mantel-Haenszel verwendet. Bei stetigen Endpunkten sowie Ereigniszeitanalysen wird die inverse Varianz-Methode verwendet. Die in der vorliegenden Bewertung dargestellten Metaanalysen basieren jeweils auf eigenen adäquaten Berechnungen.

Sensitivitätsanalysen

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.4 des Moduls 4 A Sensitivitätsanalysen. Für die eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte führt er keine Sensitivitätsanalysen durch. Für die ergänzend in Anhang D dargestellten Ergebnisse zum virologischen Ansprechen betrachtet er – zusätzlich zu der aus seiner Sicht primären Analyse mit der Ersetzungsmethode Missing = Failure [M=F] – die Auswertung mit Missing = Excluded [M=E] als Sensitivitätsanalyse. Da das virologische Ansprechen jedoch in dieser Nutzenbewertung ausschließlich ergänzend dargestellt ist, wird dieses Vorgehen des pU nicht weiter kommentiert.

2.8.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

In den Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C wurden Todesfälle zwischen der ersten und letzten Studienmedikation plus 30 Tage (bzw. bis zum Datenschnitt) erhoben. Diese Auswertungen werden für die vorliegende Nutzenbewertung für den Endpunkt Gesamtmortalität herangezogen.

Morbidität

- hepatozelluläres Karzinom (bevorzugter Begriff [PT], SUEs): eingeschlossen

Der Endpunkt hepatozelluläres Karzinom stellt eine patientenrelevante Folgekomplikation einer chronischen Hepatitis B dar. Die Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C waren zwar nicht darauf ausgelegt Folgekomplikationen einer chronischen Hepatitis B zu erfassen. Jedoch werden in dieser Nutzenbewertung hilfsweise die Auswertungen zu Nebenwirkungen zu hepatozellulärem Karzinom herangezogen. Der Endpunkt war damit in den 4 Studien jeweils definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis bis zum jeweiligen Datenschnitt oder letzter Studienmedikation plus 30 Tage. Alle Ereignisse von hepatozellulärem Karzinomen wurden als SUE gewertet.

- Leberzirrhose: keine verwertbaren Daten

Bei dem Endpunkt Leberzirrhose handelt es sich ebenfalls um eine patientenrelevante Folgekomplikation einer chronischen Hepatitis B. In den Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C ist allerdings unklar, welche Kriterien der Diagnose einer Leberzirrhose zugrunde lagen. Erst ab Woche 96 wurden Ultraschalluntersuchungen der Leber eingeführt. Davor fand hauptsächlich eine regelmäßige Untersuchung von Laborparametern zur Leberfunktion statt sowie körperliche Untersuchungen. Es sind lediglich über die UE-Auswertungen Daten zu Leberzirrhose verfügbar. Dabei wurde keines der Ereignisse als SUE gewertet und alle galten als UE Grad 1. Da unklar ist, welche Kriterien einer als UE gewerteten Leberzirrhose zugrunde lagen, sind diese Daten nicht verwertbar.

Der pU zieht den Endpunkt Leberzirrhose nicht zur Nutzenbewertung heran. Er betrachtet jedoch das HLT hepatische Fibrose und Zirrhose als spezifisches UE und zieht dieses zur

Ableitung des Zusatznutzens heran. Für die Komponente Fibrose gelten jedoch die gleichen Einschränkungen wie für die Zirrhose beschrieben.

- virologisches Ansprechen: nicht eingeschlossen

In den Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C war die Auswertung von 2 Operationalisierungen für das virologische Ansprechen a priori festgelegt. Zum einen war das virologische Ansprechen dabei definiert als Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem Plasma-HBV-DNA-Wert < 29 IU/ml zu Woche 48 (primärer Endpunkt) bzw. zu Woche 96 und 144 (sekundäre Endpunkte). Zum anderen war vorgesehen das virologische Ansprechen als Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem Plasma-HBV-DNA-Wert $<$ Nachweisgrenze (target not detected) zu Woche 48, 96 und 144 auszuwerten. Der pU stellt in Modul 4 A zusätzlich das virologische Ansprechen operationalisiert als Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem Plasma-HBV-DNA-Wert zwischen 29 IU/ml (Untergrenze der Quantifizierbarkeit) und der Nachweisgrenze (target detected) dar. Er wertet alle Operationalisierungen des virologischen Ansprechens mit den 2 Ersetzungsmethoden $M=F$ und $M=E$ aus. Dabei sieht er die Methode $M=F$ als primär für den Zusatznutzen relevante Analyse an. Die weitere Ersetzungsmethode stelle eine Sensitivitätsanalyse dar.

Der pU beschreibt den Endpunkt virologisches Ansprechen als unmittelbar patientenrelevant, da er ein anerkannter Marker für die Therapieüberwachung und zudem mit Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten korreliert sei. Die Patientenrelevanz der in den Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C erhobenen Endpunkte zum virologischen Ansprechen ergibt sich jedoch nicht unmittelbar. Sofern sie als Surrogate für patientenrelevante Endpunkte zu Folgekomplikationen der chronischen Hepatitis B herangezogen werden, ist eine entsprechende Validierung des Surrogatendpunktes für die jeweiligen patientenrelevanten Endpunkte erforderlich. Hierzu legt der pU mit seinem Dossier jedoch keine Unterlagen vor. Der Endpunkt virologisches Ansprechen wird daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Unabhängig davon zeigt sich für therapienaive Erwachsene bei keiner Operationalisierung und mit keiner Ersetzungsmethode in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Eine ergänzende Darstellung findet sich in Tabelle 37 in Anhang D für die vom pU zur Ableitung des Zusatznutzens primär herangezogene Auswertung mit Plasma-HBV-DNA-Wert < 29 IU/ml zu Woche 96 und Ersetzungsmethode $M=F$.

- serologisches Ansprechen (HBeAg- und HBsAg-Ansprechen): nicht eingeschlossen

Die Operationalisierungen zum serologischen Ansprechen umfassen sowohl Auswertungen zur Veränderung des HBsAg-Status als auch, wo verfügbar, zur Veränderung des HBeAg-Status. In den Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C wurden insgesamt maximal die 4 folgenden Operationalisierungen zum serologischen Ansprechen untersucht:

- HBsAg-Verlust mit Serokonversion (nachfolgend nur HBsAg-Serokonversion genannt)
- HBsAg-Verlust
- HBeAg-Verlust mit Serokonversion (nachfolgend nur HBeAg-Serokonversion genannt)
- HBeAg-Verlust

Da in die Studien GS 108 und GS 108-C ausschließlich Patientinnen und Patienten mit negativem HBeAg-Status zu Screening eingeschlossen wurden, war für diese beiden Studien die Auswertung des serologischen Ansprechens operationalisiert als Veränderung des HBeAg-Status nicht vorgesehen. Die Operationalisierungen zur Serokonversion (HBxAg-Serokonversion) waren auf Anforderung der Food and Drug Administration (FDA) definiert als Anteil an Patientinnen und Patienten mit HBxAg-Verlust und Serokonversion zu Woche 48, 96 und 144. Zum anderen war vorgesehen, das serologische Ansprechen als Anteil an Patientinnen und Patienten mit ausschließlich HBxAg-Verlust zu Woche 48, 96 und 144 auszuwerten. Der pU wertet für therapienaive Erwachsene, wo möglich, alle oben genannten Operationalisierungen des serologischen Ansprechens mit der Ersetzungsmethode M=F aus.

Die Patientenrelevanz der in den Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C erhobenen Endpunkte zum serologischen Ansprechen ergibt sich nicht unmittelbar. Es handelt sich vielmehr wie beim virologischen Ansprechen um nicht validierte Surrogate. Der pU legt keine Validierungsstudie vor. Auch die Endpunkte zum serologischen Ansprechen werden daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Unabhängig davon zeigt sich für therapienaive Erwachsene bei keiner Operationalisierung und mit keiner Ersetzungsmethode in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Eine ergänzende Darstellung findet sich in Tabelle 37 in Anhang D für die HBsAg-Serokonversion und HBeAg-Serokonversion.

- biochemisches Ansprechen: nicht eingeschlossen

In den Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C war das biochemische Ansprechen definiert als Anteil an Patientinnen und Patienten mit Normalisierung des Serum-ALT-Levels zu Woche 48, 96 und 144, entweder nach Kriterien des Zentrallabors oder nach den Kriterien der zum Zeitpunkt der Durchführung der 4 Studien gültigen American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)-Leitlinie von 2016 [12].

Aus Sicht des pU ist die ALT-Normalisierung direkt patientenrelevant, da man bei Veränderung des ALT-Serumspiegels von einem Risikofaktor für ein hepatozelluläres Karzinom spreche sowie erhöhter Mortalität durch hepatozelluläres Karzinom und andere Lebererkrankungen. Die ALT-Normalisierung gelte als Marker für histologisch nachweisbare entzündliche Prozesse. Nationale und internationale Leitlinien würden eine regelmäßige Überwachung des ALT-Levels während der Therapie empfehlen [5,6,12-14].

Die Patientenrelevanz des Endpunkts Biochemisches Ansprechen ergibt sich ebenfalls nicht unmittelbar. Es handelt sich vielmehr um ein nicht validiertes Surrogat. Der pU legt keine Validierungsstudie vor. Der Endpunkt biochemisches Ansprechen wird nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte aus der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den eingeschlossenen Studien nicht erhoben.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen
- schwere UEs (Grad 3 bis 4 der GSI-Skala): eingeschlossen
- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen

Spezifische UEs

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

Spezifische UEs mit besonderer Bedeutung für das Krankheitsbild

Der pU zieht als spezifische UEs mit besonderer Bedeutung für das Krankheitsbild zum einen 2 von ihm so genannte zusammengefasste Endpunkte mit gleichwertigen Unterendpunkten zu Nierenerkrankungen und Veränderungen der Knochendichte / Frakturen heran sowie Lebererkrankungen operationalisiert als UE-Auswertung des HLT hepatische Fibrose und Zirrhose. Im Folgenden erfolgt zunächst eine gemeinsame Kommentierung zu den beiden vom pU zusammengefassten Endpunkten:

- **Nierenerkrankungen** (zusammengefasster Endpunkt bestehend aus den folgenden gleichwertigen Unterendpunkten gemäß pU): nicht eingeschlossen
 - Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC): eingeschlossen
 - Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT): nicht eingeschlossen
 - Nierenfunktionsstörungen anhand der mittleren Veränderung ab Baseline der
 - eGFR_{CG} (ml/min): nicht eingeschlossen

- eGFR_{CKD-EPI Cr} (ml/min/1,73m²), gemäß pU ergänzend zur Sensitivitätsanalyse: nicht eingeschlossen
- strukturelle Nierenschädigung anhand der mittleren Veränderung ab Baseline der
 - UPCR (mg/g): nicht eingeschlossen
 - UACR (mg/g): nicht eingeschlossen
- **Veränderungen der Knochendichte / Frakturen** (zusammengefasster Endpunkt bestehend aus den folgenden gleichwertigen Unterendpunkten gemäß pU): nicht eingeschlossen
 - Knochenfrakturen (SMQ und HLGT): eingeschlossen
 - Osteoporose (PT): nicht eingeschlossen
 - Osteopenie (PT): nicht eingeschlossen
 - prozentuale Veränderung der Knochendichte
 - in der Hüfte: nicht eingeschlossen
 - in der Wirbelsäule: nicht eingeschlossen

Die unter Nierenerkrankungen bzw. Veränderungen der Knochendichte / Frakturen aufgelisteten Endpunkte betrachtet der pU als gleichwertige Unterendpunkte. Er zieht diese ausschließlich in Kombination als so genannte zusammengefasste Endpunkte zu Nierenerkrankungen und Veränderungen der Knochendichte / Frakturen zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Beim zusammengefassten Endpunkt Nierenerkrankungen betrachtet er dabei die Auswertung der glomerulären Filtrationsrate anhand der eGFR_{CKD-EPI Cr} als ergänzende Sensitivitätsanalyse zur Überprüfung der Robustheit der Daten. Alleinige Konsequenz des pU aus dem Zusammenfassen dieser Endpunkte ist, dass er bei der Ableitung des Zusatznutzens für die zusammengefassten Endpunkte Nierenerkrankungen und Veränderungen der Knochendichte / Frakturen nur dann einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet, wenn sich signifikante Unterschiede in mindestens 2 der gleichwertigen Unterendpunkte zeigen (siehe Abschnitt 2.8.8.1). Kein zusammengefasster Endpunkt war a priori definiert.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden als spezifisches UEs mit besonderer Bedeutung für das Krankheitsbild die beiden spezifischen UEs Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) sowie Knochenfrakturen (SMQ und HLGT) herangezogen. Dabei ist das HLT Nierenversagen und -funktionsstörungen in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege enthalten. Die Patientenrelevanz für den Endpunkt Knochenfrakturen ist gegeben, da es sich bei allen Ereignissen, die in den Endpunkt Knochenfrakturen eingingen, um Frakturen handelte. Die Operationalisierung des Endpunktes Knochenfrakturen über die SMQ „Osteoporose / Osteopenie“ und die HLGT „Frakturen“ war in allen 4 Studien (GS 108, GS 108-C, GS 110 sowie GS 110-C) präspezifiziert. Für die in den zusammengefassten Endpunkten enthaltenen Surrogatparameter eGFR, UPCR, UACR sowie Veränderung der Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule erschließt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar, vielmehr handelt es sich

wie in Abschnitt 2.8.9.4 beschrieben um nicht validierte Surrogate. Neben den spezifischen UEs Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Knochenfrakturen werden daher keine zusätzlichen spezifischen UEs als solche mit besonderer Bedeutung für das Krankheitsbild herangezogen.

- **Lebererkrankungen** (operationalisiert über das HLT hepatische Fibrose und Zirrhose)

Die Kommentierung der Endpunkte zu Lebererkrankungen erfolgte bereits unter Morbidität.

Weitere spezifische UEs

Ausführungen zu den häufigen (und damit potenziellen weiteren spezifischen) UEs finden sich in dieser Nutzenbewertung in Abschnitt 2.3.2.5, da der pU hierauf seinen Zusatznutzen basiert.

2.8.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.3.2 hinausgehenden Anmerkungen.

2.8.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.5 in Modul 4 A sein Vorgehen zur Analyse von Subgruppenmerkmalen und Effektmodifikatoren. Der pU zitiert zwar an dieser Stelle das Methodenpapier 5.0 des IQWiG [8]. Er benennt aber abweichend vom Methodenpapier 5.0 ohne Begründung als Kriterien für die Durchführung von Interaktionstests, dass für binäre Daten insgesamt mindestens 11 Ereignisse vorliegen sollten und dass für stetige Daten mindestens 20 Patientinnen und Patienten in die Analyse eingehen sollten. Dem Vorgehen wird nicht gefolgt. Interaktionstests werden durchgeführt, wenn, unabhängig vom Datentyp, mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Des Weiteren hat der pU die Interaktionstests für das Effektmaß RR wie bei den Hauptanalysen mit einem Modell mit zufälligen Effekten nach DerSimonian-Laird durchgeführt. In den Fällen, in denen aufgrund geringer Ereignisraten für einen Endpunkt in der Gesamtpopulation das POR verwendet wurde, berechnet er auch die Interaktionstests primär mit dem Effektmaß POR, welches ein Modell mit festem Effekt impliziert. Daneben berechnet er auch basierend auf dem Effektmaß OR und einem Modell mit zufälligen Effekten die Interaktionstests und Subgruppenanalysen.

Für die vorliegende Bewertung wird das Effektmaß RR mit einem Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel herangezogen (siehe Abschnitt 2.8.4.3.1). Daher werden für die vorliegende Bewertung alle relevanten Interaktionstests neu gerechnet (siehe Abschnitte 2.3.2.4 und 2.3.2.5). Für die Begründung, warum das Effektmaß POR in der jeweiligen Datensituation nicht geeignet gewesen ist, siehe Abschnitt 2.3.2.3.

Subgruppenmerkmale

Die Subgruppenanalysen des pU sind umfassend und waren weitgehend a priori definiert. Die folgenden vom pU ausgewählten Merkmale werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ebenfalls betrachtet (alle bis auf das Merkmal ALT zu Baseline [Zentrallabor]):

- Alter (< 50, ≥ 50 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Region (Ostasien, Europa, Nordamerika, andere)
- Ethnie (kaukasisch, nicht kaukasisch), Kategorien abweichend zur Studienplanung (asiatisch, nicht asiatisch)
- HBeAg-Status zu Baseline (positiv, negativ)
- HBV-DNA zu Baseline (< 10⁷ IE/ml, ≥ 10⁷ IE/ml)
- Leberzirrhose zu Baseline (ja, nein oder unbekannt)

Die Datenverfügbarkeit und Methodik für Subgruppenanalysen in dieser Nutzenbewertung sowie deren Ergebnisse sind in Abschnitt 2.3.2.4 beschrieben.

2.8.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von TAF herangezogen.

2.8.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von TAF herangezogen.

2.8.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von TAF herangezogen.

2.8.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.8.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU beurteilt die Aussagekraft der Nachweise in Abhängigkeit der verfügbaren Evidenz unterschiedlich. Nach metaanalytischer Zusammenfassung der Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C sei – im Falle eines signifikanten Unterschieds – ein Beleg für einen Zusatznutzen abzuleiten. Lügen zu einzelnen Endpunkten ausschließlich Ergebnisse aus 1 Studie vor, würde ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet. Für die zusammengefassten Endpunkte Nierenerkrankungen und Veränderungen der Knochendichte / Frakturen würde nur dann ein Beleg für einen Zusatznutzen abgeleitet, wenn sich signifikante Unterschiede in mindestens 2 der gleichwertigen Unterendpunkte zeigen. Das Verzerrungspotenzial stuft der pU für die Ergebnisse zu allen Endpunkten als niedrig ein. Außerdem seien alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte valide und patientenrelevant sowie die Verwendung von Surrogatendpunkten in Modul 4 A begründet.

Dieser Einschätzung wird nur teilweise gefolgt. Abweichungen sind in den Abschnitten 2.8.4.3.2, 2.3.2.5 und 2.8.9.4 beschrieben. Das Verzerrungspotenzial wird in Übereinstimmung mit dem pU für die Ergebnisse zu allen Endpunkten als niedrig eingestuft.

2.8.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet auf Basis der Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation der therapie-naiven Erwachsenen (Fragestellung 1) ab. Er begründet dies zum einen mit einem Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen beim Endpunkt biochemisches Ansprechen sowie mit positiven Effekten überwiegend beträchtlichen Ausmaßes und sonst geringen Ausmaßes für einzelne spezifische UEs – zu einem großen Anteil für einzelne Subgruppen. Die teilweise über nicht validierte Surrogate erhobenen zusammengefassten Endpunkte Nierenerkrankungen und Veränderungen der Knochendichte / Frakturen (siehe Abschnitt 2.8.4.3.2) seien dabei genauso wie Lebererkrankungen von besonderer Bedeutung für das Krankheitsbild. Zudem sei eine Einnahme von TAF auch bei Patientinnen und Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance von ≥ 15 ml/min ohne Dosisanpassung möglich. Dies würde vor allem bei zunehmender Komorbidität im Alter relevant. Vor dem Hintergrund einer jahre- oder lebenslangen Therapie sei damit insgesamt der beträchtliche Zusatznutzen abzuleiten.

Entgegen der Einschätzung des pU ergibt sich bei Anwendung einer adäquaten Methodik kein Zusatznutzen von TAF gegenüber Tenofovirdisoproxil für therapie-naive Erwachsene (siehe Abschnitt 2.3).

Für therapieerfahrene Erwachsene (Fragestellung 2) sowie für Jugendliche (therapie-naiv und therapieerfahren, Fragestellungen 3 und 4) mit chronischer Hepatitis B leitet der pU keinen

Zusatznutzen ab, da keine relevanten Studien identifiziert wurden. Diese Einschätzung ist sachgerecht.

2.8.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.8.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von TAF eingesetzt.

2.8.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von TAF herangezogen.

2.8.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.8.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU stellt in seiner Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten dar und beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4) warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt.

Nierenfunktionsstörungen, strukturelle Nierenschädigung und Veränderungen der Knochendichte

Der pU beschrieb bereits in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4) zur Erstbewertung von TAF [15,16] die Assoziation einer Verminderung der eGFR als Surrogat für Nierenfunktionsstörungen mit der Entwicklung einer Nierenerkrankung im Endstadium, eines Nierenversagens, kardiovaskulärer Erkrankungen sowie der Gesamtmortalität. Er wies dort außerdem bereits auf die prädiktive Eigenschaft der Knochendichte (in der Hüfte und in der Wirbelsäule) für das künftige Frakturrisiko sowie ihre Assoziation mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko hin. Der pU führte Publikationen auf, die aus seiner Sicht Evidenz zur Korrelation von Veränderungen der oben genannten Surrogatparameter und klinischen Endpunkte zeigen. Die Ausführungen des pU waren dabei im Wesentlichen identisch zu Darstellungen in seinem Dossier zur Wirkstoffkombination von Emtricitabin und TAF zur Therapie von Patientinnen und Patienten mit humanem Immundefizienzvirus (HIV) [17]. In seinem aktuellen Dossier zur Bewertung von TAF nach Ablauf der Befristung argumentiert der pU wiederum weitestgehend identisch zum Dossier für die Erstbewertung. Er benennt jedoch zusätzlich die Surrogatendpunkte Urin-Protein-zu-Kreatinin-Verhältnis (UPCR) sowie Urin-Albumin-zu-

Kreatinin-Verhältnis (UACR) und sieht diese als ausreichend valide Surrogate für strukturelle Nierenschädigungen an. Die vom pU vorgelegten Publikationen zur Stützung seiner Argumentation sind identisch zu denen aus dem Dossier für die Erstbewertung.

Wie bereits in der Dossierbewertung A16-30 [18] als auch in den Tragenden Gründen des G-BA zu diesem Verfahren [19] dargelegt sind die vom pU vorgelegten Nachweise jedoch sämtlich nicht geeignet, die Validität der Surrogatparameter zu Nierenerkrankungen und Knochenerkrankungen zu belegen. Insbesondere wurde die maßgebliche Frage (Zusammenhang zwischen dem Effekt auf den Surrogatparameter und dem Therapieeffekt für patientenrelevante Endpunkte) nicht untersucht [8]. Dies gilt ebenso für 2 vom pU zusätzlich in seinen Dossiers zu TAF bei chronischer Hepatitis B vorgelegten Publikationen sowie für die in seinem aktuellen Dossier zusätzlich benannten Surrogate UPCR und UACR [20,21].

Weitere Surrogatendpunkte

Der pU zieht zudem Surrogatendpunkte zum virologischen, serologischen und biochemischen Ansprechen heran, betrachtet diese aber unmittelbar als patientenrelevant. Abweichend von der Einschätzung des pU wäre auch für diese Endpunkte eine Validierung des jeweiligen Surrogatendpunktes für den jeweils interessierenden Endpunkt erforderlich, um die Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung berücksichtigen zu können.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die chronische Hepatitis B nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation von TAF charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation als Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit chronischer Hepatitis B [3].

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich als zu betrachtende Patientengruppen mit chronischer Hepatitis B:

- therapienaive Erwachsene (Fragestellung 1),
- therapieerfahrene Erwachsene (Fragestellung 2),
- therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg (Fragestellung 3) und
- therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg (Fragestellung 4).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert den hohen Bedarf an neuen Therapieoptionen mit verbesserter Sicherheit, der insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit dem Risiko einer Nierenfunktionsstörung besteht. Außerdem beschreibt der pU einen hohen therapeutischen Bedarf bei Jugendlichen, der aufgrund eingeschränkter Therapiealternativen vorliegt.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in 3 Schritten.

1) Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis B

Zunächst geht der pU für die chronische HBV-Infektion von einer Prävalenzrate von 0,3 % bis 0,7 % in Deutschland aus. Die Untergrenze stammt aus der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland, die auf einer repräsentativen Stichprobe von 18- bis 79-Jährigen aus den Jahren 2008 bis 2011 beruht (n = 7047 für die Analyse der Seromarker der Hepatitis B) [11]. Die Obergrenze bezieht sich hingegen auf die Studie Huetter et al. (2014) und damit auf eine Zufallsstichprobe von 10- bis 65-Jährigen einer süddeutschen Kleinstadt aus dem Jahr 2002 (n = 2256) [22]. In den Studien wurde die Prävalenz auf Basis vom Nachweis von Antikörpern

gegen das Core-Antigen des HBV (Anti-HBc) und vom Nachweis auf das HBV-Surface-Antigen (HBsAg) bestimmt.

Da für Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren laut pU keine spezifischen Angaben zur Prävalenz vorliegen, stützt er sich für die gesamte Zielpopulation auf die Prävalenzraten aus den beiden Studien. Er nimmt keine Einschränkung der Zielpopulation anhand des Körpergewichts vor und begründet dies damit, dass das Durchschnittsgewicht bei 12-Jährigen unabhängig vom Geschlecht über 35 kg liegt [23].

Auf Grundlage des Bevölkerungsstandes am 31.12.2016 laut Bevölkerungsfortschreibung des Statistischen Bundesamtes [24] geht der pU von einer Anzahl von 73 710 702 Personen im Alter von über 12 Jahren in Deutschland aus.

Der pU überträgt die Spanne der Prävalenzrate auf die ermittelte Bevölkerungszahl mit einem Alter von über 12 Jahren und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 221 132 bis 515 975 Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis B in Deutschland.

2) Behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten

Anschließend grenzt der pU die Patientenzahl auf behandlungsbedürftige Personen ein. Als behandlungsbedürftig sieht er diejenigen an, bei denen die Viruslast über 2000 Internationalen Einheiten (IE)/ml liegt und bei denen außerdem der Alanin-Aminotransferase(ALT)-Spiegel erhöht ist.

Anhand der zwischen 2012 und 2013 bei Teilnehmerinnen und Teilnehmern der Untersuchung „Check-up 35+“ durchgeführten Studie Wolfram et al. (2015) [25] bestimmt der pU einen Anteil von 14,7 % mit einer Viruslast von über 2000 IE/ml an 109 Personen, bei denen ein HBsAg-positiver Status vorlag und die Viruslast analysiert wurde.

Der pU geht davon aus, dass 43,8 % bis 59,4 % der Patientinnen und Patienten einen erhöhten ALT-Spiegel aufweisen. Die Untergrenze basiert auf 16 Teilnehmerinnen und Teilnehmern mit einer Viruslast von über 2000 IE/ml aus der zuvor erwähnten Studie [25]. Für die Obergrenze zitiert der pU Fischer et al. (2012) [10], eine Untersuchung anhand der Daten von 1535 Teilnehmerinnen und Teilnehmern mit chronischer Hepatitis B und einer Viruslast von über 2000 IE/ml aus 74 hepatologischen Schwerpunktpraxen und Krankenhaus-Ambulanzen zwischen den Jahren 2004 und 2007.

Durch Übertragung der genannten Anteilswerte auf die Patientenzahl aus Schritt 1 ermittelt der pU eine Anzahl von 14 238 bis 45 054 behandlungsbedürftigen Patientinnen und Patienten.

3) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU geht von einem GKV-Anteil von ca. 87,3 % aus [26,27]. Es ergibt sich somit laut pU eine Anzahl von 12 430 bis 39 332 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Abschließend nimmt der pU eine Aufteilung dieser Patientenzahl nach dem Behandlungsstatus (therapienaiv vs. therapieerfahren) sowie nach dem Alter (Erwachsene vs. Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren) vor.

Für die Jugendlichen nimmt der pU an, dass diese einen Anteil von 3 % an der GKV-Zielpopulation ausmachen. Entsprechend geht er für die Erwachsenen von 97 % aus. Dieser Annahme des pU liegen Angaben der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. [13], des Robert Koch-Instituts [9,28] sowie 2 der zuvor erwähnten Studien [10,11] zugrunde.

Für die Aufteilung der Zielpopulation nach dem Behandlungsstatus zieht der pU erneut die Studie Fischer et al. (2012) heran [10]. Von den 1535 Teilnehmerinnen und Teilnehmern wurde bei 652 weiterhin auf eine antivirale Therapie verzichtet, sodass der pU die verbleibenden 883 betrachtet, die er als behandlungsbedürftig ansieht. Aus den Angaben der Publikation ermittelt der pU, dass davon 487 eine neue Behandlung aufnehmen und 396 ohne Umstellung weiterbehandelt oder auf ein neues antivirales Arzneimittel umgestellt werden. Daraus berechnet der pU einen Anteil von 55,2 % therapienaiven und 44,8 % therapieerfahrenen Patientinnen und Patienten.

Auf dieser Grundlage berechnet der pU in der GKV-Zielpopulation eine Anzahl von:

- 6655 bis 21 060 therapienaiven Erwachsenen (Fragestellung 1),
- 5401 bis 17 092 therapieerfahrenen Erwachsenen (Fragestellung 2),
- 206 bis 651 therapienaiven Jugendlichen (Fragestellung 3) und
- 167 bis 529 therapieerfahrenen Jugendlichen (Fragestellung 4).

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU hat, im Vergleich zum Dossier aus dem vorigen Verfahren zu TAF zur gleichen Indikation [15], in der aktuellen Berechnung lediglich eine Aktualisierung der zugrundegelegten Bevölkerungszahl der über 12-Jährigen und des GKV-Anteils vorgenommen [24,26,27]. Das Vorgehen des pU ist – wie auch in der vorigen Dossierbewertung ausgeführt wurde [16] – rechnerisch nachvollziehbar, aber mit methodischen Schwächen versehen. Seine Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind daher mit Unsicherheit behaftet. Die wesentlichen Gründe für diese Bewertung werden nachfolgend erläutert.

Zu Schritt 1

Aufgrund der Vorgehensweise zur Bestimmung der Prävalenzrate in beiden Studien [11,22], eine Stichprobe aus der Allgemeinbevölkerung auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, ist davon auszugehen, dass die geschätzten Prävalenzraten sowohl unentdeckte als auch diagnostizierte Fälle enthalten. Es liegt Unsicherheit hinsichtlich der Obergrenze vor, weil die Übertragbarkeit der Studie von Huetter et al. (2014) auf die aktuelle Versorgungssituation in Deutschland fraglich ist [22]. Zum einen beruht die Studie auf einer Stichprobe aus einer

süddeutschen Kleinstadt. Zum anderen bezieht sie sich auf das Jahr 2002. Vor allem aufgrund des verbesserten Impfschutzes kam es laut dem Robert Koch-Institut zwischen 2001 und 2009 aber zu einem Rückgang beobachteter akuter Hepatitis B-Erkrankungen [28]. Zwischen 2015 und 2016 wurde hingegen eine Zunahme der Fallzahl festgestellt – wenn auch dabei zu berücksichtigen ist, dass eine Änderung der Referenzdefinition stattgefunden hat.

Zudem weist der pU darauf hin, dass die untere Grenze der Prävalenzspanne zu hoch eingeschätzt ist, da laut der herangezogenen Publikation auch Patientinnen und Patienten mit einer akuten HBV-Infektion miteingeschlossen sind [11]. Diese sind jedoch für die Bestimmung der Patientenzahl mit chronischer Hepatitis B nicht relevant.

Für Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren liegen laut pU keine Prävalenzangaben vor, sodass ausschließlich die Prävalenzraten aus den beiden Studien Berücksichtigung finden [11,22], die sich überwiegend auf Erwachsene beziehen. Der pU geht davon aus, dass dies ebenfalls in einer geringfügigen Überschätzung der Patientenzahl resultiert.

Zu Schritt 2

Der pU nimmt eine Einschränkung auf behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten vor. Für die Fragestellungen der vorliegenden Bewertung ist jedoch die Anzahl derjenigen relevant, die gemäß der Zulassung für die Behandlung mit TAF infrage kommen. Dies sind alle Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit chronischer Hepatitis B [3]. Außerdem zeigt zum Beispiel die Leitlinie der European Association for the Study of the Liver, dass auch weitere Kriterien für den Beginn einer Behandlung relevant sind als die Viruslast und die ALT-Werte [5]. Gemäß der S3-Leitlinie der AWMF, die aktuell überarbeitet wird, kommen grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis B für eine antivirale Therapie infrage [13]. Daher könnte eine Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vorliegen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass die Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der HBV-Infektion schwer vorauszusagen ist – einerseits aufgrund der Erfolge des in den 1990er-Jahren implementierten Impfprogramms und andererseits aufgrund der erhöhten Zuwanderung aus Regionen mit hoher HBV-Prävalenz. Insgesamt geht er von einer leicht abnehmenden Entwicklung der Fallzahlen der chronischen Hepatitis B in Deutschland aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.7 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- therapienaive Erwachsene (Fragestellung 1):
 - (Peg-)Interferon-alfa oder Tenofovirdisoproxil oder Entecavir
- therapielerfahrene Erwachsene (Fragestellung 2):
 - 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 ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg (Fragestellung 3):
 - Tenofovirdisoproxil oder Entecavir
- therapielerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg (Fragestellung 4):
 - Tenofovirdisoproxil

Für die patientenindividuelle Therapie gibt der pU die Kosten der folgenden zur Behandlung der chronischen Hepatitis B zugelassenen Arzneimittel an: Peg-Interferon-alfa-2a, Interferon-alfa-2a, Interferon-alfa-2b, Tenofovirdisoproxil, Entecavir, Adefovirdipivoxil, Lamivudin und Telbivudin.

Der pU weist bei Lamivudin die Kosten der Monotherapie aus und gibt zusätzlich an, dass Lamivudin bei den Patientinnen und Patienten mit einer vorliegenden dekompensierten Lebererkrankung in Kombination mit einem zweiten Arzneimittel einzunehmen ist, das keine Kreuzresistenz gegen Lamivudin aufweist. Er liefert jedoch die Fachinformation eines Präparates, das keine Zulassung für eine vorliegende dekompensierte Lebererkrankung aufweist [29]. Bei der Kostendarstellung berücksichtigt der pU wiederum die Kosten pro Packung eines Präparates, das auch für diese Anwendung zugelassen ist. Aus diesen Gründen wird der folgenden Bewertung die Fachinformation des Originalpräparates zugrunde gelegt [30], der zu entnehmen ist, dass Lamivudin zur Behandlung der chronischen Hepatitis B bei Erwachsenen mit dekompensierter Lebererkrankung in Kombination mit einem zweiten Arzneimittel einzusetzen ist, das keine Kreuzresistenz gegenüber Lamivudin aufweist.

Bei Adefovirdipivoxil, das gemäß der Fachinformation [31] bei Patientinnen und Patienten mit vorliegender dekompensierter Lebererkrankung in Kombination mit einem zweiten Wirkstoff ohne Kreuzresistenz gegenüber Adefovirdipivoxil angewendet wird, gibt der pU keinen entsprechenden Hinweis und weist ebenfalls nur die Kosten der Monotherapie aus.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [3,30-37].

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

In Übereinstimmung mit dem Beschluss des G-BA aus dem vorigen Verfahren zu TAF [38,39] geht der pU bei Interferon-alfa-2a und Interferon-alfa-2b jeweils von einer Behandlungsdauer von 52 bis 78 Behandlungstagen aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [3,30-37].

Der Verbrauch von Interferon-alfa-2a richtet sich nach der Körperoberfläche. Für seine Berechnungen legt der pU die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 zugrunde [40].

Bei Interferon-alfa-2a und Interferon-alfa-2b berücksichtigt der pU auch den Verwurf, der je Behandlungstag (nur bei Interferon-alfa-2a) und zum Ende einer jeweils 4- bis 6-monatigen Behandlung (bei beiden Arzneimitteln) gegebenenfalls anfällt. Er setzt dabei jeweils die wirtschaftlichste Kombination von Packungsgrößen beziehungsweise Wirkstärken an. Bei Interferon-alfa-2b gibt es zum Beispiel für die Untergrenze auch eine mögliche Kombination mit geringerem Verwurf, die aber zu höheren Kosten führt.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2018 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.

Er weist für Tenofovirdisoproxil und Adefovirdipivoxil unterschiedliche Beträge für das 1. und folgende Behandlungsjahre aus, indem er einige Leistungen berücksichtigt, die nur im 1. Behandlungsjahr anfallen. Die Unterschiede sind allerdings nur marginal.

Laut pU sind bei der Behandlung der chronischen Hepatitis B generell regelmäßige Bestimmungen der Viruslast und der Transaminasen im Serum erforderlich. Er setzt daher lediglich bei Peg-Interferon-alfa-2a und Interferon-alfa-2b Bestimmungen der Transaminasen im Serum an, weil diese dort besonders häufig durchzuführen seien. Kontrollen der Viruslast berücksichtigt er nicht, obwohl einige Fachinformationen darauf hinweisen [30,31,35].

Für TAF, Interferon-alfa-2a, Entecavir, Lamivudin und Telbivudin setzt der pU keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 19 in Abschnitt 4.4. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und bei Peg-Interferon-alfa-2a, Interferon-alfa-2b, Tenofoviridisoproxil und Adefovirdipivoxil die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel.

Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.

3.2.6 Versorgungsanteile

Laut pU erfolgt die Behandlung der chronischen Hepatitis B mit TAF hauptsächlich ambulant. Als Kontraindikation benennt er eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Der pU geht nicht davon aus, dass Kontraindikationen oder Abbruchraten einen großen Einfluss auf den Versorgungsanteil von TAF haben werden.

Während der Versorgungsanteil von TAF im Jahr 2017 ca. 2 % betragen habe, schätzt der pU für die Jahre 2018 und 2019 einen Anteil von 4 % und für das Jahr 2020 einen Anstieg auf 5 %.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar, aber mit methodischen Schwächen versehen. Die Angaben des pU sind mit Unsicherheit behaftet.

Die Obergrenze der Prävalenzrate weist eine fragliche Übertragbarkeit auf die aktuelle Versorgungssituation in Deutschland auf. Die Untergrenze bezieht sich nicht nur auf chronische, sondern auch auf akute Erkrankungsfälle, was mit einer möglichen Überschätzung einhergeht.

Die Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit einer Viruslast von über 2000 IE/ml und erhöhtem ALT-Spiegel führt zu einer möglichen Unterschätzung sowohl der Ober- als auch der Untergrenze der Patientenzahl.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel.

Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

TAF ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

TAF wird bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zur Behandlung chronischer Hepatitis B angewendet.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 17 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 17: TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens bei chronischer Hepatitis B

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
therapienaive Erwachsene	(PEG-)Interferon alfa oder Tenofoviridisoproxil oder Entecavir	Zusatznutzen nicht belegt
therapieerfahrene Erwachsene	patientenindividuelle antivirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen	Zusatznutzen nicht belegt
therapienaive Jugendliche ^b	Tenofoviridisoproxil oder Entecavir	Zusatznutzen nicht belegt
therapieerfahrene Jugendliche ^b	Tenofoviridisoproxil	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAF: Tenofoviralfenamid		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 18: Anzahl der Patientinnen und -Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Tenofoviralfenamid	therapienaive Erwachsene mit chronischer Hepatitis B (Fragestellung 1)	6655–21 060	Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar, aber mit methodischen Schwächen versehen. Die Angaben des pU sind mit Unsicherheit behaftet.
	therapieerfahrene Erwachsene mit chronischer Hepatitis B (Fragestellung 2)	5401–17 092	Die Obergrenze der Prävalenzrate weist eine fragliche Übertragbarkeit auf die aktuelle Versorgungssituation in Deutschland auf. Die Untergrenze bezieht sich nicht nur auf chronische, sondern auch auf akute Erkrankungsfälle, was mit einer möglichen Überschätzung einhergeht.
	therapienaive Jugendliche ^b mit chronischer Hepatitis B (Fragestellung 3)	206–651	Die Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit einer Viruslast von über 2000 IE/ml und erhöhtem ALT-Spiegel führt zu einer möglichen Unterschätzung sowohl der Ober- als auch der Untergrenze der Patientenzahl.
	therapieerfahrene Jugendliche ^b mit chronischer Hepatitis B (Fragestellung 4)	167–529	
<p>a: Angabe des pU b: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg ALT: Alanin-Aminotransferase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IE: Internationale Einheiten; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Tenofoviralfenamid	Erwachsene und Jugendliche ^b mit chronischer Hepatitis B	3866,22 ^c	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.
Peg-Interferon-alfa-2a	therapie-naive Erwachsene mit chronischer Hepatitis B (Fragestellung 1)	12 500,75 ^d	
Interferon-alfa-2a		3735,56–10 055,43 ^c	
Interferon-alfa-2b		3701,02–9819,61 ^d	
Tenofoviridisoproxil		Jahr 1: 2802,55–2803,75 ^d ab Jahr 2: 2799,35–2801,75 ^d	
Entecavir		4085,45–4124,09 ^c	
eine patientenindividuelle antivirale Therapie ^e	therapieerfahrene Erwachsene mit chronischer Hepatitis B (Fragestellung 2)		
Peg-Interferon-alfa-2a		12 500,75 ^d	
Interferon-alfa-2a		3735,56–10 055,43 ^c	
Interferon-alfa-2b		3701,02–9819,61 ^d	
Tenofoviridisoproxil		Jahr 1: 2802,55–2803,75 ^d ab Jahr 2: 2799,35–2801,75 ^d	
Entecavir		4085,45–4124,09 ^c	
Adefovirdipivoxil ^f		Jahr 1: 7659,38 ^d ab Jahr 2: 7647,78 ^d	
Lamivudin ^f		968,86 ^c	
Telbivudin	5637,10 ^c		
Tenofoviridisoproxil	therapie-naive Jugendliche ^b mit chronischer Hepatitis B (Fragestellung 3)	Jahr 1: 2802,55–2803,75 ^d ab Jahr 2: 2799,35–2801,75 ^d	
Entecavir		4085,45 ^c	
Tenofoviridisoproxil	therapieerfahrene Jugendliche ^b mit chronischer Hepatitis B (Fragestellung 4)	Jahr 1: 2802,55–2803,75 ^d ab Jahr 2: 2799,35–2801,75 ^d	

a: Angabe des pU. Die teilweise unterschiedlichen Angaben für das 1. Jahr und folgende Jahre der Behandlung ergeben sich, weil der pU unterschiedliche Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ansetzt.
b: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg
c: Die Angaben beinhalten die Arzneimittelkosten.
d: Die Angaben beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
e: 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
f: Gemäß den Fachinformationen sind Lamivudin und Adefovirdipivoxil bei dekompensierter Lebererkrankung in Kombination mit einem zweiten Arzneimittel anzuwenden, das keine Kreuzresistenz gegen das jeweilige Arzneimittel aufweist [30,31]. Der pU weist jedoch nur die Kosten der Monotherapie aus.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind in Fach- und Gebrauchsinformation sowie Risk-Management-Plan beschrieben. Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung chronischer Hepatitis B hat. Vemlidy Filmtabletten sollten zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Eine gleichzeitige Anwendung von Vemlidy mit bestimmten Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital und Phenytoin), antimykobakteriellen Arzneimitteln (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin) oder Johanniskraut wird nicht empfohlen, da sie P-Glykoprotein-Induktoren (P-gp) sind und so die Plasmakonzentration von Tenofoviralfenamid senken können.

Eine gleichzeitige Anwendung von Vemlidy mit starken P-gp-Inhibitoren (z. B. Itraconazol und Ketoconazol) kann die Plasmakonzentration von Tenofoviralfenamid erhöhen. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

In der Fachinformation sind folgende Warnhinweise aufgeführt:

- *HBV-Übertragung*
- *Patienten mit dekompenzierter Lebererkrankung*
- *Exazerbation der Hepatitis*
- *Nierenfunktionsstörung*
- *Nephrotoxizität*
- *Patienten mit einer Koinfektion mit HBV und dem Hepatitis-C- oder -D-Virus*
- *Koinfektion mit Hepatitis B und HIV*
- *Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln*
- *Laktoseintoleranz*

Eine Dosisanpassung von Vemlidy ist bei Erwachsenen oder Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit einer geschätzten CrCl von ≥ 15 mL/min oder bei Hämodialysepatienten mit einer CrCl < 15 mL/min nicht erforderlich.

Bei Patienten ab 65 Jahren ist für TAF keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist für Vemlidy keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vemlidy bei Kindern unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht von <35 kg ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Vemlidy nicht das Risiko einer Übertragung von HBV auf andere Personen durch sexuellen Kontakt oder kontaminiertes Blut verhindert. Es müssen weiterhin geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Vemlidy bei HBV-infizierten Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung und einem Child-Pugh-Turcotte-Score (CPT) > 9 (d. h. Klasse C) vor.

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von TAF bei Schwangeren vor. Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1000 Schwangerschaftsausgänge) deuten jedoch nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von TDF hin. Falls notwendig kann eine Anwendung von Vemlidy während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Es ist nicht bekannt ob TAF in die Muttermilch übergeht. In tierexperimentellen Studien wurde allerdings gezeigt, dass TFV in die Milch übergeht. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob TFV Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat. Da ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden kann, soll Vemlidy während der Stillzeit nicht angewendet werden.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Gilead. Vemlidy 25 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2018 [Zugriff: 05.11.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Gilead Sciences International. Viread 245 mg Filmtabletten: Fachinformation. 04.2017.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017; 67(2): 370-398.
6. 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): 1560-1599.
7. Brockhaus AC, Bender R, Skipka G. The Peto odds ratio viewed as a new effect measure. Stat Med 2014; 33(28): 4861-4874.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
9. Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0: HBV nach Alter und Geschlecht 2001 bis 2017 [online]. [Zugriff: 04.07.2018]. URL: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx>.
10. Fischer C, Mauss S, Zehnter E, Bokemeyer B, Heyne R, Hüppe D. Epidemiologie und Klinik von Patienten mit chronischer Hepatitis B (CHB) in Deutschland: Ergebnisse einer bundesweiten Querschnittstudie. Z Gastroenterol 2012; 50(1): 22-29.
11. Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS et al. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013; 56(5-6): 707-715.
12. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology 2016; 63(1): 261-283.

13. 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.
14. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Genf: WHO; 2015.
15. Gilead Sciences. Tenofoviralfenamid (Vemlidy): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 01.04.2017 [Zugriff: 19.07.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/282/#tab/dossier>.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tenofoviralfenamid (chronische Hepatitis B): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-13 [online]. 29.06.2017 [Zugriff: 05.07.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 520). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-13_Tenofoviralfenamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
17. Gilead Sciences. Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (Descovy): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), die mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 15.05.2016 [Zugriff: 31.05.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1472/2016-05-15_Modul4A_Emtricitabin-Tenofoviralfenamid.pdf.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (HIV-Infektion): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-30; Version 1.1 [online]. 29.09.2016 [Zugriff: 30.09.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 420). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-30_Emtricitabin-Tenofoviralfenamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_1-1.pdf.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ceritinib [online]. 03.11.2016 [Zugriff: 31.05.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4043/2016-11-03_AM-RL-XII_Emtricitabin_Tenofoviralfenamid_D-228_TrG.pdf.
20. 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): 159-162.

21. 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): 374-382.
22. Huetter ML, Fuchs M, Hänle MM, Mason RA, Akinli AS, Imhof A et al. Prevalence of risk factors for liver disease in a random population sample in southern Germany. *Z Gastroenterol* 2014; 52(6): 558-563.
23. Stolzenberg H, Kahl H, Bergmann KE. Körpermaße bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007; 50(5-6): 659-669.
24. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre; Fortschreibung des Bevölkerungsstandes; Datenstand: Dezember 2016 [online]. [Zugriff: 04.07.2018]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=18B901FD0BD6BCC2E5EF50EA58F08ABD.tomcat_GO_2_3?operation=previous&levelindex=2&levelid=1530693205934&step=2.
25. Wolfram I, Petroff D, Bätz O, Jedrysiak K, Kramer J, Tenckhoff H et al. Prevalence of elevated ALT values, HBsAg, and anti-HCV in the primary care setting and evaluation of guideline defined hepatitis risk scenarios. *J Hepatol* 2015; 62(6): 1256-1264.
26. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerungsstand zum 30.09.2017 [online]. [Zugriff: 04.07.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
27. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 06.2018. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf.
28. Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2016 [online]. 01.03.2017. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2016.pdf?__blob=publicationFile.
29. Teva. Lamivudin Teva 100 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2018 [Zugriff: 06.11.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
30. GlaxoSmithKline. Zeffix 100 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2018 [Zugriff: 07.11.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
31. Gilead. Hepsera 10 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 05.2018 [Zugriff: 06.11.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
32. Amneal Pharma Europe. Tenofovirdisoproxil Amneal 245 mg Filmtabletten: Fachinformation. 07.2017.

33. betapharm Arzneimittel. Entecavir beta 0,5/1 mg Filmtabletten: Fachinformation. 05.2017.
34. MSD. IntronA 18/30/60 Millionen I.E. Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen: Fachinformation [online]. 09.2018 [Zugriff: 05.11.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
35. Novartis Europharm. Sebivo 600 mg Filmtabletten: Fachinformation. 04.2018.
36. Roche Pharma. Roferon-A 3; 4,5; 6; 9 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze: Fachinformation. 06.2018.
37. Roche Registration. Pegasys 90/135/180 Mikrogramm: Fachinformation. 03.2018.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Tenofoviralfenamid [online]. 21.09.2017 [Zugriff: 07.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3057/2017-09-21_AM-RL-XII_Tenofoviralfenamid_D-280_BAnz.pdf.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Tenofoviralfenamid [online]. 21.09.2017 [Zugriff: 07.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4558/2017-09-21_AM-RL-XII_Tenofoviralfenamid_D-280_TrG.pdf.
40. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: Ergebnisse des Mikrozensus 2017 insgesamt [online]. [Zugriff: 28.08.2018]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.

Anhang A – Forest Plots

Tenofoviralfenamid (TAF) vs. Tenofoviridisoproxil(fumarat) (TDF)
 Hepatozelluläres Karzinom (SUE)
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

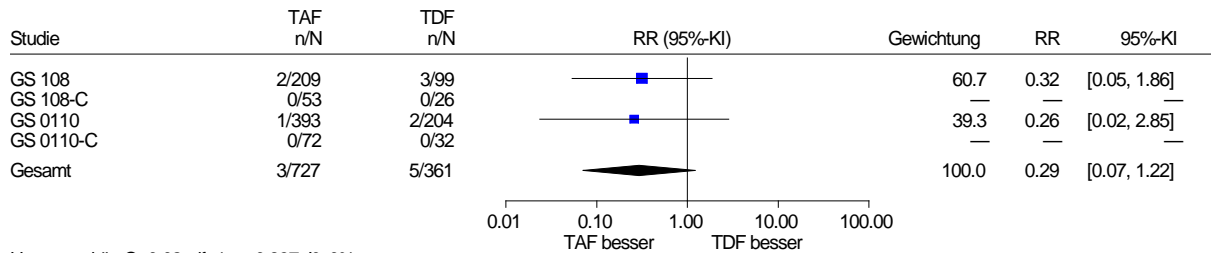


Abbildung 1: Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel-Haenszel-Methode) für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom (SUE); Effektmaß relatives Risiko (therapienaive Erwachsene, Datenschnitt zu Woche 96)

Tenofoviralfenamid (TAF) vs. Tenofoviridisoproxil(fumarat) (TDF)
 SUEs
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

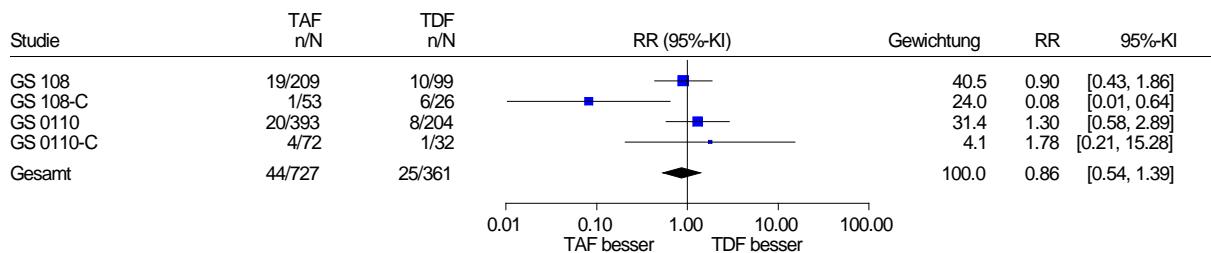


Abbildung 2: Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel-Haenszel-Methode) für den Endpunkt SUEs; Effektmaß relatives Risiko (therapienaive Erwachsene, Datenschnitt zu Woche 96)

Tenofoviralfenamid (TAF) vs. Tenofoviridisoproxil(fumarat) (TDF)
 Schwere UEs (Grad 3-4)
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

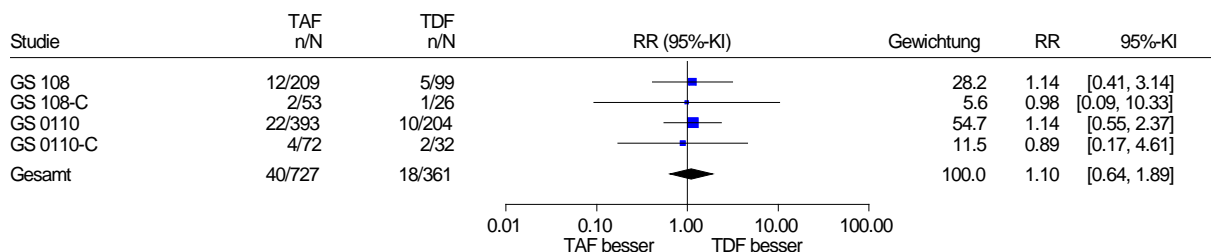


Abbildung 3: Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel-Haenszel-Methode) für den Endpunkt schwere UEs (Grad 3 bis 4 gemäß GSI-Skala); Effektmaß relatives Risiko (therapienaive Erwachsene, Datenschnitt zu Woche 96)

Tenofoviralfenamid (TAF) vs. Tenofoviridisoproxil(fumarat) (TDF)
 Abbruch wegen UEs
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

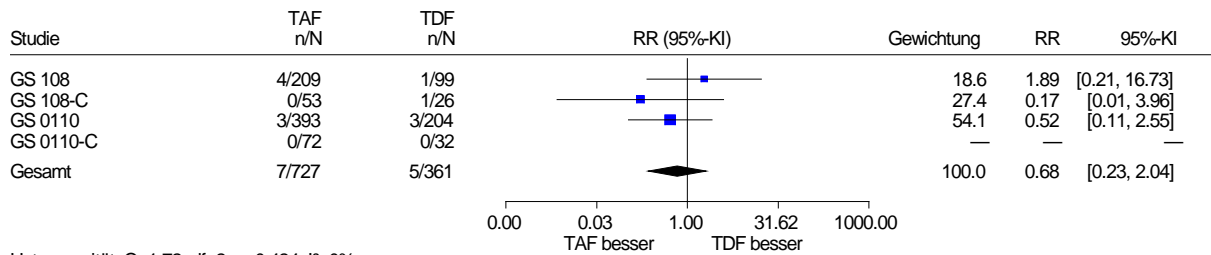


Abbildung 4: Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel-Haenszel-Methode) für den Endpunkt Abbruch wegen UEs; Effektmaß relatives Risiko (therapienaive Erwachsene, Datenschnitt zu Woche 96)

Tenofoviralfenamid (TAF) vs. Tenofoviridisoproxil(fumarat) (TDF)
 Erkrankungen der Nieren und Harnwege
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

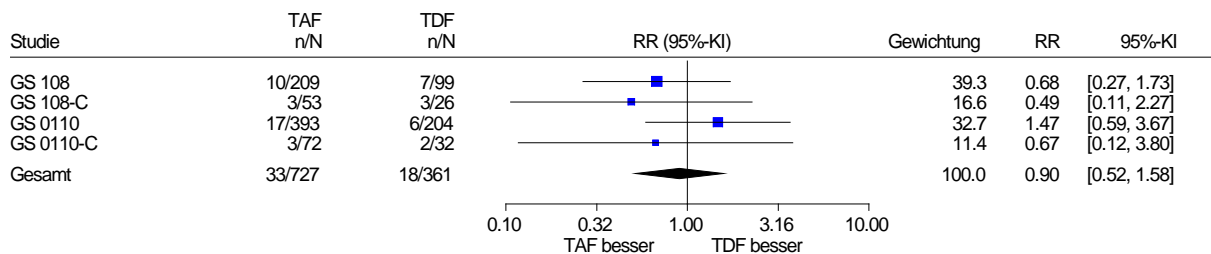


Abbildung 5: Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel-Haenszel-Methode) für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege; Effektmaß relatives Risiko (therapienaive Erwachsene, Datenschnitt zu Woche 96)

Tenofoviralfenamid (TAF) vs. Tenofoviridisoproxil(fumarat) (TDF)
 Knochenfrakturen
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

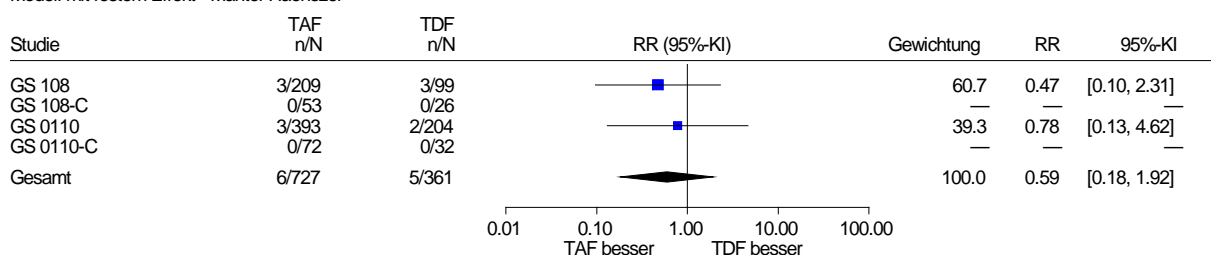


Abbildung 6: Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel-Haenszel-Methode) für den Endpunkt Knochenfrakturen; Effektmaß relatives Risiko (therapienaive Erwachsene, Datenschnitt zu Woche 96)

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 20: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 5 % in mindestens 1 Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96, Studie GS 108) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	TAF N = 209	TDF N = 99
GS 108		
Gesamtrate UEs	170 (81,3)	75 (75,8)
Herzerkrankungen	5 (2,4)	5 (5,1)
Augenerkrankungen	12 (5,7)	7 (7,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	67 (32,1)	25 (25,3)
Diarrhoe	11 (5,3)	2 (2,0)
Dyspepsie	8 (3,8)	5 (5,1)
Obstipation	3 (1,4)	5 (5,1)
Uebelkeit	12 (5,7)	8 (8,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	37 (17,7)	11 (11,1)
Ermuedung	10 (4,8)	6 (6,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	18 (8,6)	4 (4,0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	98 (46,9)	41 (41,4)
Grippe	12 (5,7)	4 (4,0)
Infektion der oberen Atemwege	29 (13,9)	11 (11,1)
Nasopharyngitis	28 (13,4)	10 (10,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	16 (7,7)	7 (7,1)
Untersuchungen	9 (4,3)	7 (7,1)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	12 (5,7)	9 (9,1)
Appetit vermindert	1 (0,5)	5 (5,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	55 (26,3)	24 (24,2)
Arthralgie	11 (5,3)	10 (10,1)
Rueckenschmerzen	15 (7,2)	1 (1,0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	8 (3,8)	5 (5,1)
Erkrankungen des Nervensystems	60 (28,7)	22 (22,2)
Kopfschmerz	41 (19,6)	13 (13,1)
Psychiatrische Erkrankungen	12 (5,7)	5 (5,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 5 % in mindestens 1 Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96, Studie GS 108) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofovirdisoproxil (Fortsetzung)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	TAF N = 209	TDF N = 99
SOC^a		
PT^a		
GS 108		
Gesamtrate UEs	170 (81,3)	75 (75,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (4,8)	7 (7,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	34 (16,3)	11 (11,1)
Husten	16 (7,7)	8 (8,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	24 (11,5)	6 (6,1)
a: MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat; vs.: versus		

Tabelle 21: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96, Studie GS 108) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	TAF N = 209	TDF N = 99
SOC^a		
PT^a		
GS 108		
Gesamtrate SUEs	19 (9,1)	10 (10,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (1,0)	1 (1,0)
Leistenbruch	0 (0)	1 (1,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (1,9)	4 (4,0)
Zellulitis	0 (0)	2 (2,0)
Pneumonie	1 (0,5)	1 (1,0)
Harnwegsinfektion	0 (0)	1 (1,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,5)	1 (1,0)
Fraktur der Hüfte	0 (0)	1 (1,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (1,0)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (0,5)	1 (1,0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6 (2,9)	3 (3,0)
Hepatozelluläres Karzinom	2 (1,0)	3 (3,0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (1,0)	1 (1,0)
Austritt von Liquor	0 (0)	1 (1,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	1 (1,0)
Lungenembolie	0 (0)	1 (1,0)
a: MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; vs.: versus		

Tabelle 22: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96, Studie GS 108) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofovirdisoproxil

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	TAF N = 209	TDF N = 99
SOC^a		
PT^a		
GS 108		
Gesamtrate UEs, welche zum Therapieabbruch führten	4 (1,9)	1 (1,0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (1,4)	1 (1,0)
Hepatozelluläres Karzinom	1 (0,5)	1 (1,0)
a: MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat; vs.: versus		

Tabelle 23: Häufige schwere UEs Grad 3 bis 4^a (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96, Studie GS 108) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	TAF N = 209	TDF N = 99
GS 108		
Gesamtrate schwere UEs Grad 3 bis 4^a	12 (5,7)	5 (5,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (1,0)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (1,4)	2 (2,0)
Pneumonie	1 (0,5)	1 (1,0)
Harnwegsinfektion	0 (0)	1 (1,0)
Untersuchungen	1 (0,5)	1 (1,0)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,5)	1 (1,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (1,0)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (1,0)	0 (0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (1,0)	2 (2,0)
Hepatozelluläres Karzinom	0 (0)	2 (2,0)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (1,0)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	1 (1,0)
Lungenembolie	0 (0)	1 (1,0)
a: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“.		
b: MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; vs.: versus		

Tabelle 24: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 5 % in mindestens 1 Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96, Studie GS 108-C) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	TAF N = 53	TDF N = 26
GS 108-C		
Gesamtrate UEs	46 (86,8)	26 (100,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1,9)	2 (7,7)
Herzerkrankungen	4 (7,5)	1 (3,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (26,4)	13 (50,0)
Zahnschmerzen	1 (1,9)	4 (15,4)
Diarrhoe	3 (5,7)	3 (11,5)
Bauch aufgetrieben	2 (3,8)	2 (7,7)
Schmerzen Oberbauch	4 (7,5)	2 (7,7)
gastrooesophageale Refluxerkrankung	0 (0)	2 (7,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (13,2)	2 (7,7)
Fieber	3 (5,7)	0 (0)
Brustkorbbeschwerden	3 (5,7)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	7 (13,2)	4 (15,4)
Cholezystitis	0 (0)	3 (11,5)
Cholelithiasis	0 (0)	2 (7,7)
Steatosis hepatis	3 (5,7)	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	32 (60,4)	16 (61,5)
Bronchitis	2 (3,8)	3 (11,5)
Nasopharyngitis	18 (34,0)	5 (19,2)
Infektion der oberen Atemwege	10 (18,9)	8 (30,8)
Pharyngitis	3 (5,7)	1 (3,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (11,3)	0 (0)
Untersuchungen	11 (20,8)	9 (34,6)
Amylase erhoeht	0 (0)	2 (7,7)
Parathormon im Blut erhoeht	2 (3,8)	2 (7,7)
Gewicht erniedrigt	1 (1,9)	3 (11,5)
Stoffwechsel- und Ernahrungsstoerungen	10 (18,9)	3 (11,5)
Appetit vermindert	0 (0)	2 (7,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	9 (17,0)	6 (23,1)
Bandscheibenprotrusion	1 (1,9)	3 (11,5)
Osteoarthritis der Wirbelsaeule	1 (1,9)	2 (7,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 5 % in mindestens 1 Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96, Studie GS 108-C) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofovirdisoproxil (Fortsetzung)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	TAF N = 53	TDF N = 26
SOC^a		
PT^a		
GS 108-C		
Gesamtrate UEs	46 (86,8)	26 (100,0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (3,8)	2 (7,7)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (15,1)	4 (15,4)
Kopfschmerz	5 (9,4)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (5,7)	3 (11,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (20,8)	4 (15,4)
Husten	7 (13,2)	2 (7,7)
Schmerzen im Oropharynx	6 (11,3)	2 (7,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (3,8)	4 (15,4)
a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat; vs.: versus		

Tabelle 25: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96, Studie GS 108-C) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	TAF N = 53	TDF N = 26
SOC^a		
PT^a		
GS 108-C		
Gesamtrate SUEs	1 (1,9)	6 (23,1)
Herzerkrankungen	1 (1,9)	0 (0)
Dysfunktion des Sinusknotens	1 (1,9)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0)	2 (7,7)
Cholezystitis	0 (0)	2 (7,7)
Cholelithiasis	0 (0)	2 (7,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0)	3 (11,5)
Appendizitis	0 (0)	1 (3,8)
Bronchitis	0 (0)	1 (3,8)
chronische Hepatitis B	0 (0)	1 (3,8)
Untersuchungen	0 (0)	1 (3,8)
Lymphozytenzahl erhöht	0 (0)	1 (3,8)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0)	1 (3,8)
chronische lymphatische Leukaemie	0 (0)	1 (3,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	1 (3,8)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	0 (0)	1 (3,8)
a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; vs.: versus		

Tabelle 26: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96, Studie GS 108-C) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofovirdisoproxil

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	TAF N = 53	TDF N = 26
SOC^a		
PT^a		
GS 108-C		
Gesamtrate UEs, welche zum Therapieabbruch führten	0 (0)	1 (3,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	1 (3,8)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	0 (0)	1 (3,8)
a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat; vs.: versus		

Tabelle 27: Häufige schwere UEs Grad 3 bis 4^a (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96, Studie GS 108-C) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofovirdisoproxil

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	TAF N = 53	TDF N = 26
SOC^b		
PT^b		
GS 108-C		
Gesamtrate schwere UEs Grad 3 bis 4^a	2 (3,8)	1 (3,8)
Untersuchungen	0 (0)	1 (3,8)
Lymphozytenzahl erhöht	0 (0)	1 (3,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (3,8)	0 (0)
Diabetes mellitus	1 (1,9)	0 (0)
Hypercholesterinaemie	1 (1,9)	0 (0)
a: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“. b: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat; vs.: versus		

Tabelle 28: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 5\%$ in mindestens 1 Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96, Studie GS 110) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofovirdisoproxil

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	TAF N = 393	TDF N = 204
GS 110		
Gesamtrate UEs	292 (74,3)	149 (73,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	18 (4,6)	14 (6,9)
Augenerkrankungen	22 (5,6)	9 (4,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	122 (31,0)	62 (30,4)
Diarrhoe	21 (5,3)	9 (4,4)
Dyspepsie	24 (6,1)	12 (5,9)
Uebelkeit	32 (8,1)	12 (5,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	61 (15,5)	35 (17,2)
Ermuedung	28 (7,1)	11 (5,4)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	124 (31,6)	62 (30,4)
Nasopharyngitis	42 (10,7)	21 (10,3)
Infektion der oberen Atemwege	38 (9,7)	22 (10,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	27 (6,9)	15 (7,4)
Untersuchungen	19 (4,8)	11 (5,4)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	26 (6,6)	10 (4,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	75 (19,1)	41 (20,1)
Rueckenschmerzen	25 (6,4)	16 (7,8)
Erkrankungen des Nervensystems	85 (21,6)	28 (13,7)
Kopfschmerz	44 (11,2)	15 (7,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	19 (4,8)	14 (6,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	54 (13,7)	22 (10,8)
Husten	30 (7,6)	11 (5,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	43 (10,9)	26 (12,7)
a: MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat; vs.: versus		

Tabelle 29: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96, Studie GS 110) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	TAF N = 393	TDF N = 204
SOC^a		
PT^a		
GS 110		
Gesamtrate SUEs	20 (5,1)	8 (3,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (1,5)	1 (0,5)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (0,5)	3 (1,5)
Hepatozelluläres Karzinom	1 (0,3)	2 (1,0)
a: MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; vs.: versus		

Tabelle 30: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96, Studie GS 110) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	TAF N = 393	TDF N = 204
SOC^a		
PT^a		
GS 110		
Gesamtrate UEs, welche zum Therapieabbruch führten	3 (0,8)	3 (1,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,3)	2 (1,0)
a: MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; vs.: versus		

Tabelle 31: Häufige schwere UEs Grad 3 bis 4^a (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96, Studie GS 110) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofovirdisoproxil

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	TAF N = 393	TDF N = 204
GS 110		
Gesamtrate schwere UEs Grad 3 bis 4^a	22 (5,6)	10 (4,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	2 (1,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (1,0)	0 (0)
Untersuchungen	2 (0,5)	3 (1,5)
Alaninaminotransferase erhöht	0 (0)	2 (1,0)
Aspartataminotransferase erhöht	0 (0)	2 (1,0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (0,5)	2 (1,0)
a: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“.		
b: MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat; vs.: versus		

Tabelle 32: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 5 % in mindestens 1 Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96, Studie GS 110-C) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofovirdisoproxil

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	TAF N = 72	TDF N = 32
SOC^a		
PT^a		
GS 110-C		
Gesamtrate UEs	60 (83,3)	28 (87,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (22,2)	4 (12,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (4,2)	2 (6,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	5 (6,9)	3 (9,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	37 (51,4)	20 (62,5)
Nasopharyngitis	20 (27,8)	6 (18,8)
Infektion der oberen Atemwege	13 (18,1)	8 (25,0)
Pharyngitis	5 (6,9)	0 (0)
Harnwegsinfektion	3 (4,2)	5 (15,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (5,6)	2 (6,3)
Untersuchungen	16 (22,2)	6 (18,8)
Cholesterin im Blut erniedrigt	1 (1,4)	2 (6,3)
Parathormon im Blut erhöht	3 (4,2)	3 (9,4)
Kreatinin-clearance vermindert	2 (2,8)	2 (6,3)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	0 (0)	2 (6,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10 (13,9)	2 (6,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (6,9)	7 (21,9)
Osteopenie	0 (0)	3 (9,4)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (9,7)	4 (12,5)
Schwindelgefühl	4 (5,6)	2 (6,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (4,2)	2 (6,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	4 (5,6)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (11,1)	2 (6,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	6 (8,3)	2 (6,3)
Gefäßerkrankungen	0 (0)	2 (6,3)
a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat; vs.: versus		

Tabelle 33: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96, Studie GS 110-C) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	TAF N = 72	TDF N = 32
SOC^a		
PT^a		
GS 110-C		
Gesamtrate SUEs	4 (5,6)	1 (3,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (1,4)	0 (0)
Appendizitis	1 (1,4)	0 (0)
Untersuchungen	1 (1,4)	1 (3,1)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (1,4)	1 (3,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,4)	0 (0)
Nephrolithiasis	1 (1,4)	0 (0)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	1 (1,4)	0 (0)
eingeleiteter Abort	1 (1,4)	0 (0)
a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; vs.: versus		

Tabelle 34: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96, Studie GS 110-C) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	TAF N = 72	TDF N = 32
SOC		
PT		
GS 110-C		
Gesamtrate UEs, welche zum Therapieabbruch führten	0 (0)	0 (0)
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; vs.: versus		

Tabelle 35: Häufige schwere UEs Grad 3 bis 4^a (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96, Studie GS 110-C) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofovirdisoproxil

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	TAF N = 72	TDF N = 32
GS 110-C		
Gesamtrate schwere UEs Grad 3 bis 4^a	4 (5,6)	2 (6,3)
Untersuchungen	2 (2,8)	2 (6,3)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (1,4)	1 (3,1)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	0 (0)	1 (3,1)
Transaminasen erhöht	1 (1,4)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (1,4)	0 (0)
Hypercholesterinaemie	1 (1,4)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,4)	0 (0)
Nephrolithiasis	1 (1,4)	0 (0)
a: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“.		
b: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;		
PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;		
UE: unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat; vs.: versus		

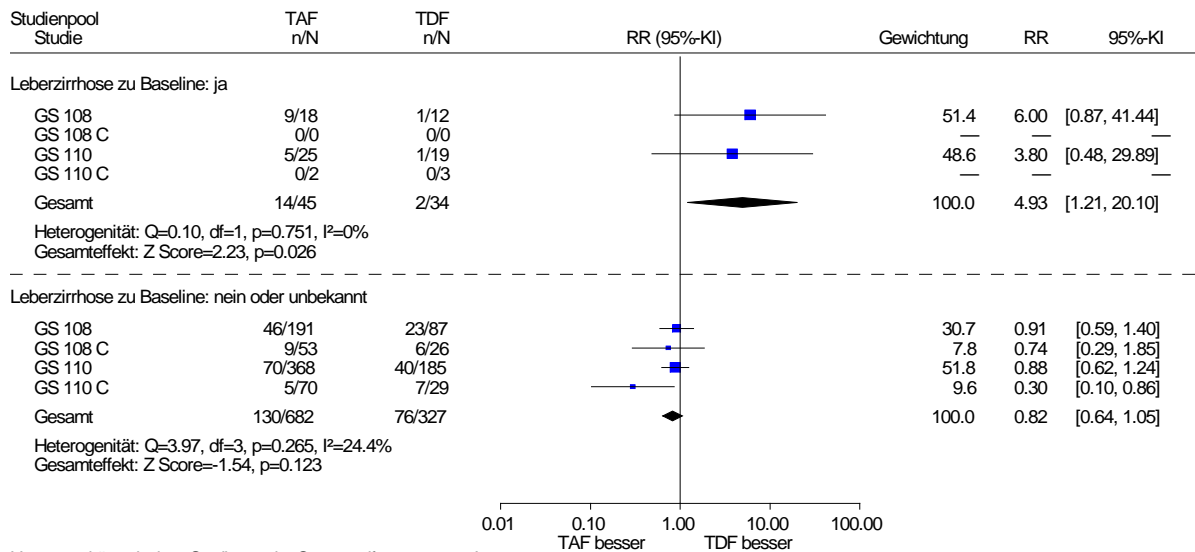
Anhang C – Ergebnisse zu weiteren häufigen UEs**C.1 – gesamte Teilpopulation der therapienaiven Erwachsenen**

Tabelle 36: Statistisch signifikante Effekte zu UEs in der Metaanalyse der Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C (Datenschnitt zu Woche 96) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil

Endpunktkategorie	TAF		TDF		TAF vs. TDF
Endpunkt	N	Patientinnen	N	Patientinnen	RR [95 %-KI];
Studie		und Patienten		und Patienten	p-Wert
		mit Ereignis		mit Ereignis	
		n (%)		n (%)	
Nebenwirkungen					
Amylase erhöht (PT, UEs)					
GS 108	209	0 (0)	99	1 (1,0)	0,16 [0,01; 3,86]; 0,2584
GS 108-C	53	0 (0)	26	2 (7,7)	0,10 [0,00; 2,01]; 0,1326
GS 110	393	0 (0)	204	0 (0)	n. b.
GS 110-C	72	1 (1,4)	32	1 (3,1)	0,44 [0,03; 6,89]; 0,5619
Gesamt ^a					0,19 [0,04; 0,97]; 0,046
Bandscheibenprotrusion (PT, UEs)					
GS 108	209	0 (0)	99	1 (1,0)	0,16 [0,01; 3,86]; 0,2584
GS 108-C	53	1 (1,9)	26	3 (11,5)	0,16 [0,02; 1,50]; 0,1089
GS 110	393	2 (0,5)	204	2 (1,0)	0,52 [0,07; 3,66]; 0,5104
GS 110-C	72	0 (0)	32	1 (3,1)	0,15 [0,01; 3,60]; 0,2426
Gesamt ^a					0,25 [0,08; 0,80]; 0,020
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)					
GS 108	209	60 (28,7)	99	22 (22,2)	1,29 [0,84; 1,98]; 0,2387
GS 108-C	53	8 (15,1)	26	4 (15,4)	0,98 [0,33; 2,96]; 0,9730
GS 110	393	85 (21,6)	204	28 (13,7)	1,58 [1,06; 2,33]; 0,0230
GS 110-C	72	7 (9,7)	32	4 (12,5)	0,78 [0,24; 2,47]; 0,6700
Gesamt ^a					1,37 [1,04; 1,79]; 0,023
Kopfschmerz (PT, UEs)					
GS 108	209	41 (19,6)	99	13 (13,1)	1,49 [0,84; 2,66]; 0,1721
GS 108-C	53	5 (9,4)	26	0 (0)	5,50 [0,32; 95,84]; 0,2424
GS 110	393	44 (11,2)	204	15 (7,4)	1,52 [0,87; 2,67]; 0,1419
GS 110-C	72	1 (1,4)	32	1 (3,1)	0,44 [0,03; 6,89]; 0,5619
Gesamt ^a					1,54 [1,04; 2,28]; 0,031
a: eigene Berechnung, Metaanalyse mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

C.2 – Subgruppenanalysen

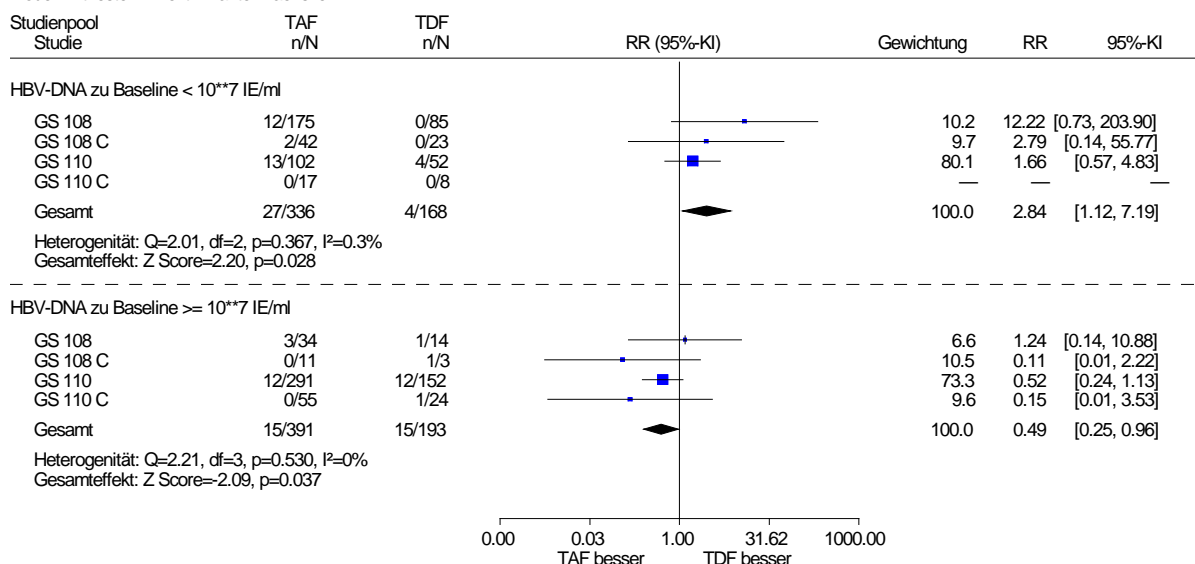
Tenofoviralfenamid (TAF) vs. Tenofoviridisoproxil(fumarat) (TDF)
 Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, UEs)
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität zwischen Studienpools: $Q=6.05$, $df=1$, $p=0.014$, $I^2=83.5\%$

Abbildung 7: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, UEs) und Merkmal Leberzirrhose zu Baseline; Effektmaß relatives Risiko. Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel-Haenszel-Methode) innerhalb der Subgruppen (therapienaive Erwachsene, Datenschnitt zu Woche 96)

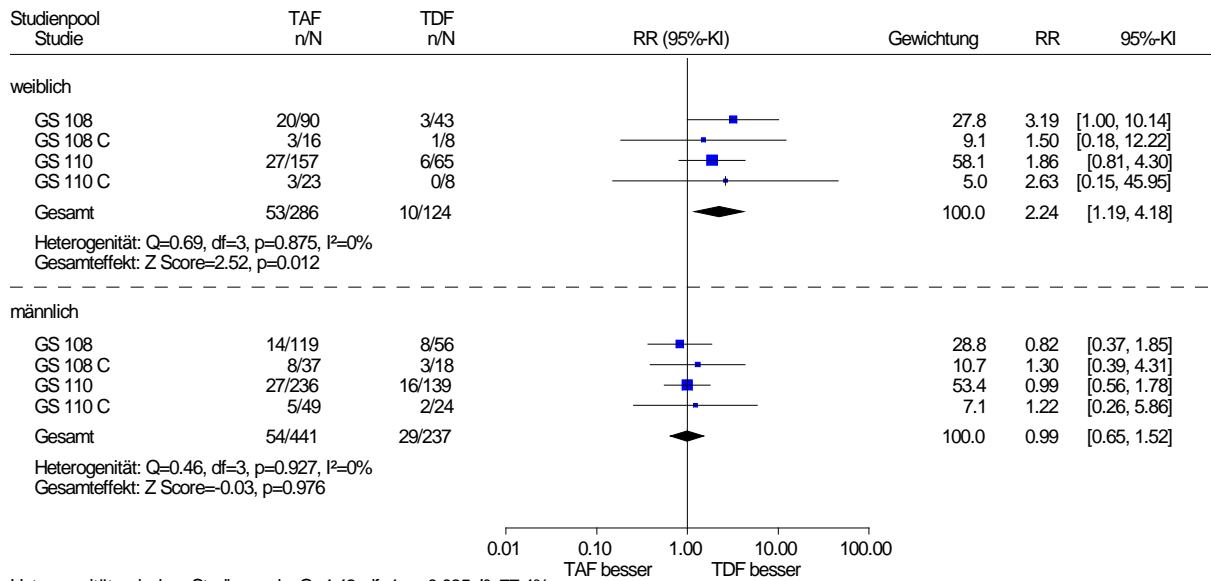
Tenofoviralfenamid (TAF) vs. Tenofoviridisoproxil(fumarat) (TDF)
 Rückenschmerzen (PT, UEs)
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität zwischen Studienpools: $Q=9.04$, $df=1$, $p=0.003$, $I^2=88.9\%$

Abbildung 8: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Rückenschmerzen (PT, UEs) und Merkmal HBV-DNA zu Baseline; Effektmaß relatives Risiko. Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel-Haenszel-Methode) innerhalb der Subgruppen (therapienaive Erwachsene, Datenschnitt zu Woche 96)

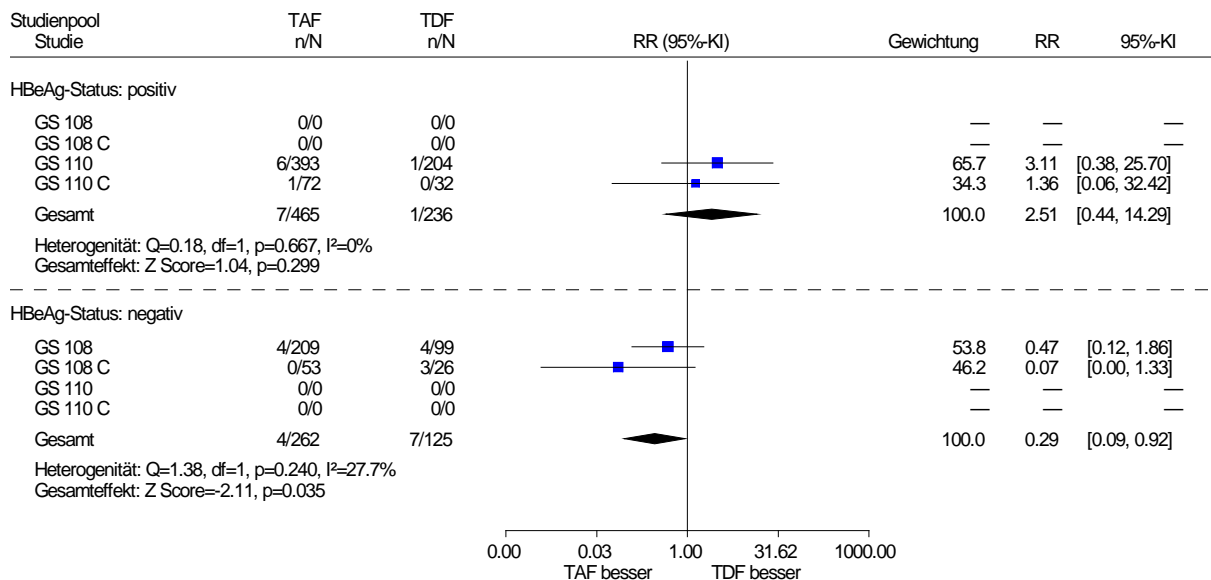
Tenofoviralafenamid (TAF) vs. Tenofovirdisoproxil(fumarat) (TDF)
 Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität zwischen Studienpools: Q=4.42, df=1, p=0.035, I²=77.4%

Abbildung 9: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs) und Merkmal Geschlecht; Effektmaß relatives Risiko. Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel-Haenszel-Methode) innerhalb der Subgruppen (therapienaive Erwachsene, Datenschnitt zu Woche 96)

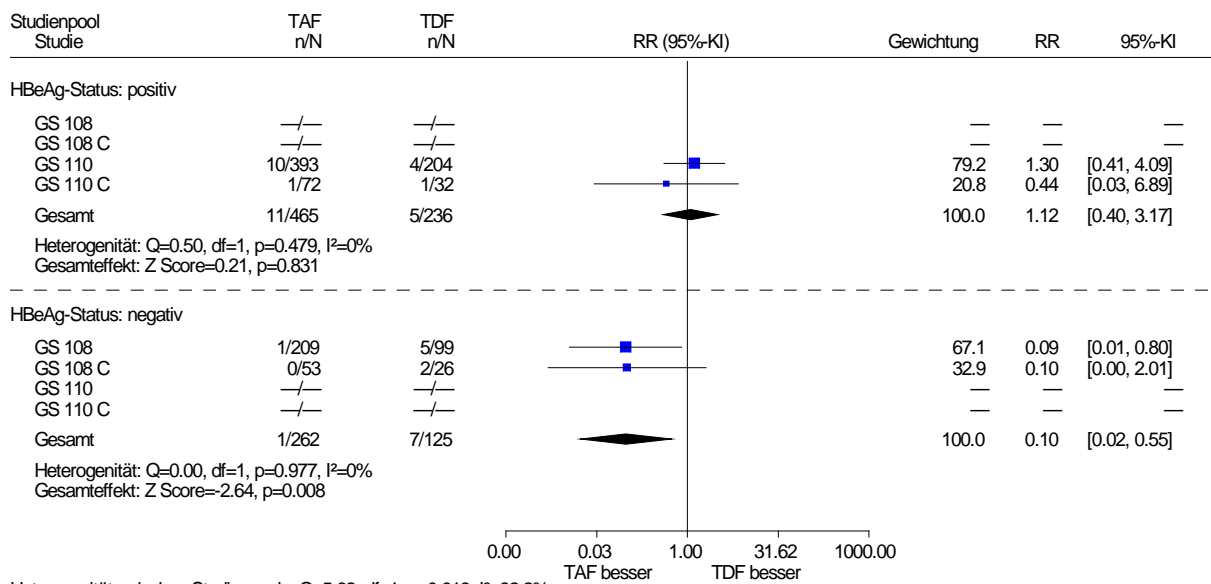
Tenofoviralafenamid (TAF) vs. Tenofovirdisoproxil(fumarat) (TDF)
 Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität zwischen Studienpools: Q=4.13, df=1, p=0.042, I²=75.8%

Abbildung 10: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs) und Merkmal HBeAg-Status zu Baseline; Effektmaß relatives Risiko. Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel-Haenszel-Methode) innerhalb der Subgruppen (therapienaive Erwachsene, Datenschnitt zu Woche 96)

Tenofoviralfenamid (TAF) vs. Tenofoviridisoproxil(fumarat) (TDF)
 Appetit vermindert (PT, UEs)
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität zwischen Studienpools: $Q=5.62$, $df=1$, $p=0.018$, $I^2=82.2\%$

Abbildung 11: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Appetit vermindert (PT, UEs) und Merkmal HBeAg-Status zu Baseline; Effektmaß relatives Risiko. Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel-Haenszel-Methode) innerhalb der Subgruppen (therapienaive Erwachsene, Datenschnitt zu Woche 96)

Anhang D – Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zum virologischen und serologischen Ansprechen

Tabelle 37: Ergebnisse (virologisches und serologisches Ansprechen – ergänzende Darstellung, Datenschnitt zu Woche 96) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. Tenofoviridisoproxil

Endpunktkategorie	TAF		TDF		TAF vs. TDF
Endpunkt Studie	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität					
virologisches Ansprechen (HBV-DNA < 29 IE/ml)					
Missing = Failure					
GS 108	209	188 (90,0)	99	91 (91,9)	0,98 [0,91; 1,05]; 0,566
GS 108-C	53	49 (92,5)	26	23 (88,5)	1,05 [0,89; 1,22]; 0,586
GS 110	393	289 (73,5)	204	154 (75,5)	0,97 [0,88; 1,07]; 0,601
GS 110-C	72	56 (77,8)	32	27 (84,4)	0,92 [0,76; 1,12]; 0,410
Gesamt ^a					0,98 [0,92; 1,04]; 0,427
HBeAg-Serokonversion ^b					
GS 108			Endpunkt nicht erhoben ^c		
GS 108-C			Endpunkt nicht erhoben ^c		
GS 110	380	71 (18,7)	199	26 (13,1)	1,43 [0,94; 2,17]; 0,091
GS 110-C	70	10 (14,3)	32	4 (12,5)	1,14 [0,39; 3,37]; 0,809
Gesamt ^a					1,39 [0,94; 2,05]; 0,096
HBsAg-Serokonversion ^d					
GS 108	206	1 (0,5)	97	0 (0)	1,42 [0,06; 34,55]; 0,829
GS 108-C	53	0 (0)	26	0 (0)	n. b.
GS 110	390	5 (1,3)	201	0 (0)	5,68 [0,32; 102,26]; 0,239
GS 110-C	72	1 (1,4)	32	0 (0)	1,36 [0,06; 32,42]; 0,851
Gesamt ^a					2,79 [0,50; 15,53]; 0,243
a: eigene Berechnung; Metaanalyse mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel					
b: HBeAg-Serokonversion definiert durch den pU als HBeAg-Verlust und Änderung des anti-HBs-Status von negativ/fehlend bei Studienbeginn zu positiv bei einer Studienvisite					
c: In die Studien GS 108 und GS 108-C wurden nur Patientinnen und Patienten mit negativem HBeAg-Status zu Screening eingeschlossen.					
d: HBsAg-Serokonversion definiert durch den pU als HBsAg-Verlust und Änderung des anti-HBs-Status von negativ/fehlend bei Studienbeginn zu positiv bei einer Studienvisite					
anti-HBe: Hepatitis-B-e-Antikörper; anti-HBs: Hepatitis-B-s-Antikörper; DNA: Desoxyribonukleinsäure; HBeAg: Hepatitis-B-e-Antigen; HBsAg: Hepatitis-B-Oberflächen; HBV: Hepatitis-B-Virus; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; vs.: versus					

Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Dietrich, Christoph F.	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein	nein

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?