

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 – Tenofoviralafenamid (Neubewertung nach Fristablauf)

Vom 22. März 2019

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tenofoviralafenamid (Vemlidy®) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	8
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	8
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	8
2.4	Therapiekosten	9
3.	Bürokratiekosten	18
4.	Verfahrensablauf	18

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Tenofoviralfenamid erstmalig am 30. März 2017 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 21. September 2017 wurde eine Befristung bis zum 1. Oktober 2018 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Tenofoviralfenamid am Tag des Fristablaufs erneut.

Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer am 28. September 2018 beim G-BA das abschließende Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Tenofoviralfenamid im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eingereicht (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nr. 5 VerfO).

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2019 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Tenofoviralfenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den

Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Tenofovirafenamid nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tenofovirafenamid (Vemlidy®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) therapienaive erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B

(PEG-)Interferon alfa oder Tenofoviridisoproxil oder Entecavir.

b) therapieerfahrene erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B

Eine patientenindividuelle Therapie, unter Auswahl von (Peg-)Interferon alfa, Tenofoviridisoproxil, Entecavir, Adefovirdipivoxil, Lamivudin und Telbivudin, in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

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

Tenofoviridisoproxil oder Entecavir.

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

Tenofoviridisoproxil.

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

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

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

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

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

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

- zu 1. Für die Behandlung der chronischen Hepatitis B sind folgende Arzneimittel zugelassen: Adefovirdipivoxil, Entecavir, Interferon alfa-2a, Interferon alfa-2b, Lamivudin, Peginterferon alfa-2a, Telbivudin und Tenofoviridisoproxil. Für jugendliche Patienten sind ausschließlich Tenofoviridisoproxil, Peginterferon alfa-2a und – nur für therapienaive Patienten – Entecavir zugelassen.
- zu 2. Nichtmedikamentöse Therapieoptionen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Im Anwendungsgebiet „chronische Hepatitis-B-Infektion“ liegt der Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Tenofovirafenamid vom 21. September 2017 vor, der durch den vorliegenden Beschluss ersetzt wird.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Für therapienaive erwachsene Patienten werden unter den zugelassenen antiviralen Wirkstoffen Entecavir und Tenofoviridisoproxil bevorzugt aufgrund ihrer Wirksamkeit und der niedrigen Resistenzbarriere empfohlen. Interferone weisen einerseits ein höheres Nebenwirkungspotenzial, aber andererseits höhere Erfolgsraten für eine dauerhafte Serokonversion im Vergleich zu den anderen antiviralen Wirkstoffen auf. (PEG-)Interferon, Tenofoviridisoproxil und Entecavir kommen als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen für therapienaive erwachsene Patienten infrage. Lamivudin, Telbivudin und Adefovir zeigen im Vergleich eine geringere Wirksamkeit oder höhere Resistenzraten, weshalb diese nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für therapienaive erwachsene Patienten in Betracht kommen. Für therapieerfahrene erwachsene Patienten können aus der vorliegenden Evidenz keine vorrangigen Empfehlungen für einzelne Therapieoptionen abgeleitet werden. Als Vergleichstherapie für diese Patientengruppe wird daher eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen, als zweckmäßig angesehen. Gegenüber dem Erstbeschluss wurde der Wortlaut der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppe b) mittels Nennung der in Frage kommenden Wirkstoffe konkretisiert, wodurch sich keine inhaltliche Änderung ergibt.

Bei insgesamt limitierter Evidenz für die Behandlung von jugendlichen Patienten ab dem Alter von 12 Jahren zählen die zugelassenen Arzneimittel Entecavir und Tenofoviridisoproxil zu den empfohlenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet. Im Falle des ebenfalls zugelassene Peginterferon alfa-2a sprechen die limitierte Evidenz sowie das Nebenwirkungsprofil gegen eine Bestimmung als zweckmäßige Vergleichstherapie für den überwiegenden Teil der Patienten. In der Fachinformation zu Pegasys® wird in einem besonderen Warnhinweis die Problematik von Wachstumsverzögerung und Gewichtsverlust in dieser Patientengruppe thematisiert. Dementsprechend wird für therapienaive jugendliche Patienten gleichermaßen Entecavir oder Tenofoviridisoproxil, und für therapieerfahrene jugendliche Patienten Tenofoviridisoproxil als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tenofoviralfenamid wie folgt bewertet:

a) therapienaive erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B:

Für terapienaive erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B ist der Zusatznutzen von Tenofoviralfenamid gegenüber Tenofovirdisoproxil nicht belegt.

Begründung:

Zum Nachweis des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer Interimsergebnisse der randomisierten, doppelblinden und multizentrischen klinischen Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C vor. Bei diesen Studien handelt es sich um zulassungsrelevante Untersuchungen zum Vergleich von Tenofoviralfenamid mit Tenofovirdisoproxil bei terapienaiven und therapieerfahrenen erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis-B-Infektion mit positivem (GS110/-C) bzw. negativem (GS108/-C) HBe-Antigen-Nachweis. Die Studien GS108 und GS110 wurden international in 16 bzw. 19 Ländern durchgeführt, während die Studien GS110-C und GS108-C ausschließlich an chinesischen Zentren erfolgten. Die Einschlusskriterien sowie das Studiendesign waren bei allen vier Studien nahezu identisch.

Der pharmazeutische Unternehmer betrachtet die terapienaiven Patienten separat und stellt die Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen im Dossier dar. Hierzu bereitet der pharmazeutische Unternehmer die Daten des Datenschnittes nach 96-wöchiger Behandlung im Rahmen einer Meta-Analyse auf. Das verwendete Modell mit zufälligen Effekten wird jedoch nicht als geeignet eingeschätzt.

Der Bewertung des Zusatznutzens liegt daher die Berechnung der Meta-Analyse des IQWiG zum 96-Wochen-Datenschnitt auf Basis eines Modells mit festen Effekten zugrunde. Insgesamt sind 1090 terapienaive erwachsene Patienten in der Meta-Analyse eingeschlossen (Tenofoviralfenamid: N=727; Tenofovirdisoproxil: N=363).

Die im Dossier vorgelegten Daten zu Nebenwirkungen für Woche 144 sind nicht verwertbar, da diese sowohl in den Studienunterlagen als auch in den Zusatzanalysen des pharmazeutischen Unternehmers nicht adäquat ausgewertet wurden. Es erfolgten für die Nebenwirkungen keine Analysen zu Woche 144, die die Studienpopulation auf diejenigen Patienten einschränkt, die von Woche 96 bis Woche 144 weiterhin ihre randomisierte Behandlung erhielten. Damit enthalten die Daten zu Tenofovirdisoproxil zu Woche 144 Ereignisse für Patienten, die bereits von Tenofovirdisoproxil in die offene Behandlungsphase mit Tenofoviralfenamid gewechselt waren.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichte Auswertungen des pharmazeutischen Unternehmers, die ausschließlich diejenigen Patienten berücksichtigen, die weiterhin ihre randomisierte Behandlung erhielten, sind aufgrund fehlender Ersetzungsstrategien ebenfalls unzureichend. Eine Sichtung des IQWiG der Daten zu unerwünschten Ereignissen zu Woche 144 zeigten keine relevanten Änderungen durch den längeren Beobachtungszeitraum.

Mortalität

Insgesamt trat in den Studien kein Todesfall auf. Somit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität.

Morbidität

In der Endpunktkategorie Morbidität werden das Auftreten hepatozellulärer Karzinome und Leberzirrhosen als patientenrelevant gewertet. Ein hepatozelluläres Karzinom (in den Studien erfasst als schwerwiegende unerwünschtes Ereignis) trat unter Tenofovirafenamid dreimal und unter Tenofovidisoproxil fünfmal auf. In der Metaanalyse ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

In den eingeschlossenen Studien ist 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 zur Leberzirrhose verfügbar. Dabei wurde keines der Ereignisse als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gewertet und alle Ereignisse galten als UE Grad 1. Da unklar ist, welche Kriterien einer als UE gewerteten Leberzirrhose zugrunde lagen, sind diese Daten nicht verwertbar.

Das virologische und das serologische Ansprechen sind für die Beurteilung des klinischen Verlaufs bedeutsame Endpunkte und werden daher ergänzend dargestellt. Das virologische Ansprechen war definiert als Anteil Patienten mit einem Plasma-HBV-DNA-Wert <29 IU/ml. In den Einzelstudien sowie in der Metaanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,427$; Ersetzungsstrategie Missing=Failure). Auch bei anderen Operationalisierungen (Plasma-HBV-DNA-Wert unterhalb der Nachweisgrenze) und Ersetzungsstrategien zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Das serologische Ansprechen (operationalisiert als HBsAg- und HBeAg-Serokonversion) unterschied sich ebenfalls nicht statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen in der Metaanalyse.

Hinsichtlich der eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte ergaben sich darüber hinaus keine relevanten Subgruppenergebnisse.

Insgesamt lässt sich aus den Ergebnissen zur Morbidität kein Zusatznutzen von Tenofovirafenamid ableiten.

Lebensqualität

Der Endpunkt Lebensqualität wurde in den Studien nicht untersucht. Somit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Nebenwirkungen

Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ergibt die Metaanalyse keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Im Anwendungsgebiet werden Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Operationalisierung als SOC) und Knochenfrakturen (Operationalisierung als SMQ und HLT) als relevante spezifische unerwünschte Ereignisse gewertet. Für diese Ereignisse zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied in der Metaanalyse zwischen den Behandlungsgruppen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich vorgenommenen Operationalisierungen als zusammengefasste Endpunkte beinhalten nicht direkt als patientenrelevant einzustufende Surrogatparameter. Dies betrifft für den zusammengefassten Endpunkt Nierenerkrankungen die Parameter eGFR, UPCR (Urin-Protein-zu-Kreatinin-Verhältnis) und UACR (Urin-Albumin-zu-Kreatinin-Verhältnis) sowie für den zusammengefassten Endpunkt Veränderung der Knochendichte/Frakturen die prozentuale Veränderung der Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise sind nicht geeignet, die Validität dieser Surrogate in Bezug auf Nieren- bzw. Knochenerkrankungen zu belegen.

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse ergaben sich darüber hinaus keine relevanten Subgruppenergebnisse.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tenofoviralfenamid gegenüber Tenofoviridisoproxil wurden eine Metaanalyse der Ergebnisse zu therapienaiven erwachsenen Patienten der vier Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C berücksichtigt. Eingeschlossen waren 1090 Patienten. Es liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Mortalität wurde kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt, da kein Todesfall auftrat. In der Kategorie Morbidität wurden die Endpunkte hepatozelluläres Karzinom und Leberzirrhose als patientenrelevant gewertet. Für diese Endpunkte ergab sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied. Eine ergänzende Betrachtung des virologischen und des serologischen Ansprechens bietet ebenfalls keinen Anhaltspunkt für relevante Unterschiede.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien nicht untersucht.

In der Kategorie Nebenwirkungen lässt sich weder in den Gesamtraten (UE, SUE, schwere UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE) noch auf der Ebene relevanter spezifischer Ereignisse (Nierenerkrankungen und Knochenfrakturen) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erkennen.

Insgesamt kann aufgrund der Ergebnisse der Metaanalyse in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Tenofoviralfenamid gegenüber Tenofoviridisoproxil bei therapienaiven erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis B abgeleitet werden. Der Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

b) therapieerfahrene erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B

Für therapieerfahrene erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B ist der Zusatznutzen von Tenofoviralfenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tenofoviralfenamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine relevanten Daten vor. In die Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C wurden zwar auch therapieerfahrene Patienten eingeschlossen, allerdings wurde die patientenindividuelle zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patienten nicht umgesetzt. Es lässt sich daher aus den vorliegenden Daten kein Zusatznutzen ableiten.

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

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

Für therapie-naive und therapieerfahrene jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Hepatitis B ist der Zusatznutzen von Tenofoviralfenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Tenofoviralfenamid im Anwendungsgebiet chronische Hepatitis B für jugendliche Patienten ab 12 Jahren (und einem Körpergewicht vom mindestens 35 kg) und für erwachsene Patienten. Es handelt sich um eine erneute Bewertung nach Fristablauf der vorherigen Bewertung.

Für die Bewertung wurden vier Patientengruppen unterschieden:

- a) therapienaive erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B,
- b) therapieerfahrene erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B,
- c) therapienaive jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Hepatitis B,
- d) therapieerfahrene jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Hepatitis B.

Für die Bewertung der Patientengruppe a) wurde eine zusammenfassende Auswertung (Metaanalyse) von vier Studien betrachtet, in die insgesamt 1090 Patienten (Tenofoviralfenamid: N=727; Tenofoviridisoproxil: N=363) eingeschlossen waren. In dieser Auswertung wurde Tenofoviralfenamid gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Tenofoviridisoproxil verglichen. Unter keiner der beiden Therapien traten Todesfälle auf. Für den Morbiditätsendpunkt hepatozelluläres Karzinom zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Für den Endpunkt Leberzirrhose lagen keine verwertbaren Daten vor. Die Lebensqualität wurde in den Studien nicht untersucht. Im Bereich der Nebenwirkungen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt, auch nicht für Nierenerkrankungen (definiert über SOC) oder Knochenfrakturen.

Für die Patientengruppe b) lagen zwar Daten in den Studien vor, eine Auswertung war jedoch nicht möglich, weil die zweckmäßige Vergleichstherapie hier nicht genau umgesetzt wurde.

Für die Patientengruppen c) und d) lagen keine Daten vor.

Insgesamt ist der Zusatznutzen von Tenofoviralfenamid in keiner Patientengruppe belegt.

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

Die Darstellung der Patientenzahlen folgt der des Beschlusses vom 21. September 2017. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss adressierten bereits Unsicherheiten der Berechnung bezüglich der Prävalenzrate und der Repräsentativität der herangezogenen Studien. Der Berechnung, die der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für das vorliegende Verfahren vornimmt, liegt zwar eine aktualisierte Datenbasis zugrunde, durch das identische Vorgehen können die genannten Unsicherheiten jedoch nicht ausgeräumt werden. Gegenüber dem Beschluss vom 21. September 2017 ergibt sich somit kein Anpassungsbedarf.

Bei den angegebenen Zahlen kann es sich sowohl um eine Über- als auch um eine Unterschätzung handeln.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Vemlidy® (Wirkstoff: Tenofoviralfenamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Februar 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vemlidy-epar-product-information_de.pdf

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2019).

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

a) therapienaive erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B

Behandlungsdauer:

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

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

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,9 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tenofovir- alafenamid	25 mg/Tag	25 mg	1x 25 mg	365 Tabletten mit 25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Entecavir	0,5 mg/Tag ² 1,0 mg/Tag ³	0,5 mg bzw. 1,0 mg	1x 0,5 mg bzw. 1x 1,0 mg	365 Tabletten mit 0,5 mg bzw. 1,0 mg
Interferon alfa- 2a	3x 2,5 – 5 Mio. IE /m ² KOF /Woche	4,75 – 9,50 Mio. IE	1x 6 Mio. IE bzw. 1x 9 Mio. IE	52 – 78 Fertigspritzen mit 6 bzw. 9 Mio. IE ⁴
Interferon alfa- 2b	3x 5 – 10 Mio. IE/Woche	5 – 10 Mio. IE	1x 5 Mio. IE bzw. 1x 10 Mio. IE	10 Mehrfach- dosisflaschen mit je 25 Mio. IE + 2 Mehrfach- dosisflaschen mit 18 Mio. IE bzw. 30 Mehrfach- dosisflaschen mit je 25 Mio. IE + 2 Mehrfach- dosisflaschen mit 18 Mio. IE ⁵

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

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

⁴ Die Spanne der Jahrestherapiekosten ergibt sich aus dem kurzen/niedrigdosierten (52 Anwendungen von 6 Mio. IE) und dem längsten/hochdosierten (78 Anwendungen von 9 Mio. IE) Therapieschema. Da für Interferon alfa-2a im angegebenen Dosisbereich nur Spritzen mit 6 und 9 Mio. IE zur Verfügung stehen, wird trotz der theoretischen Tagesdosis von 4,75 – 9, 50 Mio. IE nur mit 6 und 9 Mio. IE gerechnet.

⁵ Einer Mehrfachdosisdurchstechflasche mit 25 Mio. IE sind gemäß Fachinformation IntronA® 5 Dosierungen zu 5 Mio. IE oder 2,5 Dosierungen zu 10 Mio. IE entnehmbar. Einer Mehrfachdosisdurchstechflasche mit 18 Mio. IE

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

sind gemäß Fachinformation IntronA® 3,6 Dosierungen zu 5 Mio. IE oder 1,8 Dosierungen zu 10 Mio. IE entnehmbar. Die Spanne der Jahrestherapiekosten ergibt sich aus dem kurzen/niedrigdosierten (52 Anwendungen von 5 Mio. IE) und dem längsten/hochdosierten (78 Anwendungen von 10 Mio. IE) Therapieschema.

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tenofovir- alafenamid 25 mg	90 Tab.	1 004,40 €	1,77 €	55,00 €	947,63 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Entecavir 0,5 mg	90 Tab.	200,63 €	1,77 €	9,00 €	189,86 €
Entecavir 1 mg	90 Tab.	238,56 €	1,77 €	10,80 €	225,99 €
Interferon alfa-2a 6 Mio. IE	6 Fertig- spritzen	462,67 €	1,77 €	25,01 €	435,89 €
Interferon alfa-2a 6 Mio. IE	30 Fertig- spritzen	2 180,60 €	1,77 €	121,26 €	2 057,57 €
Interferon alfa-2a 9 Mio. IE	6 Fertig- spritzen	659,68 €	1,77 €	35,92 €	621,99 €
Interferon alfa-2a 9 Mio. IE	30 Fertig- spritzen	3 107,58 €	1,77 €	174,20 €	2 931,61 €
Interferon alfa-2b 18 Mio. IE	2 Mehrfach- dosisflaschen	548,32 €	1,77 €	29,75 €	516,80 €
Interferon alfa-2b 25 Mio. IE	2 Mehrfach- dosisflaschen	740,94 €	1,77 €	40,41 €	698,76 €
Peginterferon alfa-2a 180 µg	12 Fertig- spritzen	3 362,30 €	1,77 €	265,18 €	3 095,35 €
Tenofoviridisoproxil 245 mg	90 Tab.	140,00 €	1,77 €	6,12 €	132,11 €

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2019

b) therapieerfahrene erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis BBehandlungsdauer:

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

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,9 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel				

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Tenofovir- alafenamid	25 mg/Tag	25 mg	1x 25 mg	365 Tabletten mit 25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Entecavir	0,5 mg/Tag ⁶ 1,0 mg/Tag ⁷	0,5 mg bzw. 1,0 mg	1x 0,5 mg bzw. 1x 1,0 mg	365 Tabletten mit 0,5 mg bzw. 1,0 mg
Interferon alfa-2a	3x 2,5 – 5 Mio. IE /m ² KOF /Woche	4,75 – 9,50 Mio. IE	1x 6 Mio. IE bzw. 1x 9 Mio. IE	52 – 78 Fertigspritzen mit 6 bzw. 9 Mio. IE ⁸
Interferon alfa-2b	3x 5 – 10 Mio. IE/Woche	5 – 10 Mio. IE	1x 5 Mio. IE bzw. 1x 10 Mio. IE	10 Mehrfachdosisflaschen mit je 25 Mio. IE + 2 Mehrfachdosisflaschen mit 18 Mio. IE bzw. 30 Mehrfachdosisflaschen mit je 25 Mio. IE + 2 Mehrfachdosisflaschen mit 18 Mio. IE ⁹
Peginterferon alfa-2a	180 µg/Woche	180 µg	1x 180 µg	48 Fertigspritzen mit 180 µg
Tenofovir-disoproxil	245 mg/Tag	245 mg	1x 245 mg	365 Tabletten mit 245 mg
Adefovirdipivoxil	10 mg/Tag	10 mg	1x 10 mg	365 Tabletten mit 10 mg
Lamivudin	100 mg/Tag	100 mg	1x 100 mg	365 Tabletten mit 100 mg
Telbivudin	600 mg/Tag	600 mg	1x 600 mg	365 Tabletten mit 600 mg

⁶ Gemäß Fachinformation Baraclude® für Nukleosid-naïve erwachsene Patienten.

⁷ Gemäß Fachinformation Baraclude® für Lamivudin-refraktäre erwachsene Patienten und erwachsene Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung.

⁸ Die Spanne der Jahrestherapiekosten ergibt sich aus dem kurzen/niedrigdosierten (52 Anwendungen von 6 Mio. IE) und dem längsten/hochdosierten (78 Anwendungen von 9 Mio. IE) Therapieschema. Da für Interferon alfa-2a im angegebenen Dosisbereich nur Spritzen mit 6 und 9 Mio. IE zur Verfügung stehen, wird trotz der theoretischen Tagesdosis von 4,75 – 9,50 Mio. IE nur mit 6 und 9 Mio. IE gerechnet.

⁹ Einer Mehrfachdosisdurchstechflasche mit 25 Mio. IE sind gemäß Fachinformation IntronA® 5 Dosierungen zu 5 Mio. IE oder 2,5 Dosierungen zu 10 Mio. IE entnehmbar. Einer Mehrfachdosisdurchstechflasche mit 18 Mio. IE sind gemäß Fachinformation IntronA® 3,6 Dosierungen zu 5 Mio. IE oder 1,8 Dosierungen zu 10 Mio. IE entnehmbar. Die Spanne der Jahrestherapiekosten ergibt sich aus dem kurzen/niedrigdosierten (52 Anwendungen von 5 Mio. IE) und dem längsten/hochdosierten (78 Anwendungen von 10 Mio. IE) Therapieschema.

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tenofovirafenamid 25 mg	90 Tab.	1 004,40 €	1,77 €	55,00 €	947,63 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Entecavir 0,5 mg	90 Tab.	200,63 €	1,77 €	9,00 €	189,86 €
Entecavir 1 mg	90 Tab.	238,56 €	1,77 €	10,80 €	225,99 €
Interferon alfa-2a 6 Mio. IE	6 Fertigspritzen	462,67 €	1,77 €	25,01 €	435,89 €
Interferon alfa-2a 6 Mio. IE	30 Fertigspritzen	2 180,60 €	1,77 €	121,26 €	2 057,57 €
Interferon alfa-2a 9 Mio. IE	6 Fertigspritzen	659,68 €	1,77 €	35,92 €	621,99 €
Interferon alfa-2a 9 Mio. IE	30 Fertigspritzen	3 107,58 €	1,77 €	174,20 €	2 931,61 €
Interferon alfa-2b 18 Mio. IE	2 Mehrfachdosisflaschen	548,32 €	1,77 €	29,75 €	516,80 €
Interferon alfa-2b 25 Mio. IE	2 Mehrfachdosisflaschen	740,94 €	1,77 €	40,41 €	698,76 €
Peginterferon alfa-2a 180 µg	12 Fertigspritzen	3 362,30 €	1,77 €	265,18 €	3 095,35 €
Tenofoviridisoproxil 245 mg	90 Tab.	140,00 €	1,77 €	6,12 €	132,11 €
Adefovirdipivoxil 10 mg	90 Tab.	2 015,48 €	1,77 €	129,14 €	1 884,57 €
Lamivudin 100 mg	84 Tab.	235,39 €	1,77 €	17,75 €	215,87 €
Telbivudin 600 mg	98 Tab.	1 603,60 €	1,77 €	88,31 €	1 513,52 €

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2019

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

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

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

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tenofoviralfenamid 25 mg	90 Tab.	1 004,40 €	1,77 €	55,00 €	947,63 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Entecavir 0,5 mg	90 Tab	200,63 €	1,77 €	9,00 €	189,86 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Tenofovir-disoproxil 245 mg	90 Tab	140,00 €	1,77 €	6,12 €	132,11 €

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2019

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

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tenofoviralafenamid	25 mg/Tag	25 mg	1x 25 mg	365 Tabletten mit 25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tenofovirdisoproxil	245 mg/Tag	245 mg	1x 245 mg	365 Tabletten mit 245 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tenofovir-alafenamid 25 mg	90 Tab.	1 004,40 €	1,77 €	55,00 €	947,63 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tenofovir-disoproxil 245 mg	90 Tab.	140,00 €.	1,77 €	6,12 €	132,11 €

Stand Lauer-Steuer: 1. März 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 5. Februar 2018, eingegangen am 5. Februar 2018, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. April 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 26. April 2018 statt.

Am 28. September 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tenofovir-alafenamid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. September 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dokuments zum Wirkstoff Tenofovir-alafenamid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Dezember 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Februar 2019 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. März 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. April 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Februar 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Februar 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. Februar 2019 5. März 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. März 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken