Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tenofoviralafenamid (Vemlidy®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 3 A

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

| | | Seite |
|-----------|---|-------|
| Tabellenv | erzeichnis | 2 |
| Abbildung | gsverzeichnis | 3 |
| Abkürzun | gsverzeichnis | 4 |
| 3.1 Be | estimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 7 |
| 3.1.1 | Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | |
| 3.1.2 | Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 8 |
| | Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 | 12 |
| 3.1.4 | Referenzliste für Abschnitt 3.1 | 12 |
| 3.2 Ar | nzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 14 |
| 3.2.1 | Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation | 14 |
| 3.2.2 | Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung | 21 |
| 3.2.3 | Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland | 26 |
| 3.2.4 | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation | 33 |
| 3.2.5 | Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem | |
| | Zusatznutzen | |
| | Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 | |
| 3.2.7 | Referenzliste für Abschnitt 3.2 | 40 |
| 3.3 Ko | osten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 46 |
| 3.3.1 | Angaben zur Behandlungsdauer | 46 |
| 3.3.2 | ϵ | |
| | zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| 3.3.3 | Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen | n |
| | Vergleichstherapie | |
| 3.3.4 | | |
| 3.3.5 | | |
| 3.3.6 | \mathcal{C} | |
| 3.3.7 | \mathcal{E} | |
| 3.3.8 | Referenzliste für Abschnitt 3.3 | |
| | nforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | |
| 3.4.1 | Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation | 84 |

Tabellenverzeichnis

| Seit | e |
|---|---|
| Tabelle 3-1: Phasen der chronische Hepatitis B | 9 |
| Tabelle 3-2: Behandlungsindikationen zur antiviralen Therapie der chronischen HBV- Infektion nach der deutschen Leitlinie | С |
| Tabelle 3-3: Wirksamkeit von oralen antiviralen Substanzen in der Therapie der Hepatitis B bei unbehandelten Patienten ^a | 4 |
| Tabelle 3-4: Prävalenz der HBV-Infektion in Deutschland | 9 |
| Tabelle 3-5: Lineare Extrapolation der Fallzahlen bis 2021 auf Basis der Daten des RKI aus den Jahren 2008 bis 2015 | 3 |
| Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation34 | 4 |
| Tabelle 3-7: Herleitung der Größe der Zielpopulation | 5 |
| Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 3° | 7 |
| Tabelle 3-9: Berechnungsfaktoren und Patientenzahlen für Patientengruppen mit Zusatznutzen | 9 |
| Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 7 |
| Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | С |
| Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 4 |
| Tabelle 3-13: Verbrauchsberechnung pro Patient bei der Therapie mit Interferon-alfa-2a 58 | 8 |
| Tabelle 3-14: Verbrauchsberechnung pro Patient bei der Therapie mit Interferon-alfa-2b 59 | 9 |
| Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie | С |
| Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 3 |
| Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | О |
| Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt) | 1 |
| Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) | 6 |
| Tabelle 3-20: Entwicklung der Jahrestherapiekosten für TAF im Bereich HBV auf Basis der erwarteten Versorgungsanteile für die Jahre 2017 bis 2019 | 2 |
| Tabelle 3-21: Zusammenfassende Tabelle der risikomindernden Maßnahmen (Entsprechend Tabelle 3-1 [Part V] des EU Risk Management Plans [3]) | 5 |

Abbildungsverzeichnis

| \$ | Seite |
|--|-------|
| Abbildung 1: Schematische Darstellung klinisch-diagnostische Parameter im Verlauf der akuten und der chronischen HBV-Infektion | 16 |
| Abbildung 2: RKI Hepatitis-B-Meldungen nach jeweils gültiger Referenzdefinition im Zeitraum 2001 bis 2016 – Alters und Geschlechtsverteilung | 30 |
| Abbildung 3: Entwicklung der HBV-Meldungen beim RKI nach dem Infektionsschutzgesetz | 32 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|--------------------|--|
| AASLD | American Association for the Study of Liver Diseases |
| ADV | Adefovir |
| ALT | Alaninaminotransferase (auch als GOT abgekürzt) |
| anti-HBc/-HBe/-HBs | Antikörper gegen HBcAg/HBeAg/HBsAg |
| AST | Aspartataminotransferase (auch als GPT abgekürzt) |
| BGS98 | Bundesgesundheitssurvey 1998-2001 |
| cccDNA | Covalently closed circular DNA |
| CrCl | Kreatinin-Clearance |
| DDD | Defined Daily Dose |
| DEGS1 | Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic Acid) |
| DXA | Dual-Röntgen-Absorptiometrie |
| EASL | European Association for the Study of the Liver |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| ESRD | Nierenerkrankung im Endstadium (End-Stage Renal Disease) |
| ETV | Entecavir |
| EU | Europäische Union |
| fT4 | Freies Thyroxin |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HBcAg | Hepatitis-B-core-Antigen |
| HBeAg | Hepatitis-B-e-Antigen |
| HBsAg | Hepatitis-B-Oberflächen (surface)-Antigen |
| HBV | Hepatitis-B-Virus |
| НСС | Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma) |
| HCV | Hepatitis-C-Virus |
| HIV(-1) | Humanes Immundefizienzvirus (Typ 1) |
| IFN | Interferon |
| IU/IE | International Unit/Internationale Einheit |

| Abkürzung | Bedeutung | |
|-----------|---|--|
| KI | Konfidenzintervall | |
| LAM | Lamivudin (in der Literatur auch als LMV, LVD oder 3TC abgekürzt) | |
| LdT | Telbivudin | |
| N | Anzahl der Patienten in der Analyse | |
| PEG | Polyethylenglykol | |
| RKI | Robert Koch-Institut | |
| SGB | Sozialgesetzbuch | |
| TAF | Tenofoviralafenamid | |
| TDF | Tenofovirdisoproxil(fumarat) | |
| TSH | Thyreoidea-stimulierendes Hormon | |
| VerfO | Verfahrensordnung | |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization) | |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie | |

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
- 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
- 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
- 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
- 5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Tenofoviralafenamid wird bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zur Behandlung chronischer Hepatitis B angewendet (siehe Abschnitt 5.1) [1].

Der Übersichtlichkeit halber wird im Folgenden auf den Verweis zu dem weiter zu beachtenden Abschnitt 5.1 verzichtet.

Aus der zugelassenen Indikation und dem Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (siehe Abschnitt 3.1.2) ergeben sich folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT):

- <u>Therapienaive</u>, erwachsene <u>Patienten</u>: (an Polyethylenglykol gekoppeltes) Interferonalfa-2a ([PEG]-IFN-alfa-2a) oder Tenofovirdisoproxil(fumarat) (TDF) oder Entecavir (ETV)
- Therapienaive, jugendliche Patienten von 12 bis 17 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg: TDF oder ETV
- Therapieerfahrene, erwachsene Patienten: eine patientenindividuelle antivirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.
- Therapieerfahrene, jugendliche Patienten von 12 bis 17 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg: TDF

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema "zweckmäßige Vergleichstherapie" stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema "zweckmäßige Vergleichstherapie" fand am 13. Juli 2016 statt (Beratungsanforderung 2016-B-056) [2]. Der G-BA hat folgende zVT für TAF bestimmt:

- Therapienaive, erwachsene Patienten: (PEG-)IFN-alfa-2a oder TDF oder ETV
- <u>Therapieerfahrene</u>, <u>erwachsene Patienten</u>: 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.

Zur Unterscheidung der beiden Teilpopulationen wird vom G-BA der Begriff "therapienaiv/therapieerfahren" verwendet, welcher nicht explizit zwischen einer Vorbehandlung mit (oralen) Nukleos(t)id-Analoga vs. einer Vorbehandlung mit (PEG-)IFN differenziert. Im Gegensatz hierzu unterscheiden Leitlinien und Fachinformationen aufgrund der unterschiedlichen Wirkmechanismen zwischen diesen beiden Substanzklassen [3, 4]. Gilead sieht ebenfalls den Begriff "orale antivirale Vorbehandlung" aus medizinischer Sicht als sinnvoller an, da insbesondere die Vorbehandlung mit Nukleos(t)id-Analoga für die weitere Therapieauswahl, z. B. aufgrund von Resistenzbildung, von entscheidender Bedeutung ist (siehe auch Abschnitt 3.2.5)[4-7]. Im vorliegenden Dossier wird deshalb der Zusatznutzen in den Zielpopulationen "oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten" und "oral antiviral vorbehandelte Patienten" belegt.

Zur Untersuchung des Zusatznutzens von TAF im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT TDF für **oral antiviral nicht-vorbehandelte, erwachsene Patienten** werden im vorliegenden Dossier die beiden direkt vergleichenden klinischen Studien GS-US-320-0108 und GS-US-320-0110 vorgelegt.

Die zVT bei **oral antiviral vorbehandelten, erwachsenen** Patienten ist eine **patientenindividuelle antivirale Therapie.** Als einsetzbare Wirkstoffe für eine patientenindividuelle Therapie kommen grundsätzlich die in der Indikation zugelassenen Substanzen TDF, Adefovir (ADV), ETV, Telbivudin (LdT), Lamivudin (LAM, in der Literatur auch als LMV, LVD oder 3TC abgekürzt), (PEG-)IFN-alfa-2a und IFN-alfa-2b für Erwachsene in Frage.

Zur Untersuchung des Zusatznutzens von TAF im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT der patientenindividuellen antiviralen Therapie werden im vorliegenden Dossier die beiden direkt vergleichenden klinischen Studien GS-US-320-0108 und GS-US-320-0110 vorgelegt.

In beiden Studien wird das zu bewertende Arzneimittel TAF mit TDF verglichen; die überwiegende Zahl der eingeschlossenen, oral antiviral vorbehandelten Patienten (90,8% bzw. 95,0% der Patienten im TDF-Arm) wurde vor Studienbeginn nicht mit TDF behandelt, ein geringer Teil der Patienten (5,0% in Studie GS-US-320-0108 bzw. 9,2% in Studie GS-US-320-0110, jeweils im TDF-Arm) wurde bereits mit einer TDF-haltigen Therapie behandelt.

Der Einschluss von nicht mit TDF-vorbehandelten Patienten in klinische Studien zum Vergleich von TAF und TDF, gleichbedeutend mit einem Substanzwechsel sowohl im experimentellen als auch im Vergleichsarm, lässt grundsätzlich den Rückschluss zu, dass die

Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes nicht optimal versorgt waren und somit eine Umstellungsindikation vorlag. Als Gründe für eine suboptimale Versorgung kommen virologisches Versagen bzw. das Auftreten von Resistenzen oder Unverträglichkeiten gegenüber der bisherigen Therapie und/oder die Erwartung, mögliche negative Langzeitfolgen der bisherigen Therapie zu vermeiden, in Frage. Um die Therapie adäquat zu individualisieren, müssen oral antiviral vorbehandelte Patienten Umstellungsindikation entsprechend der patientenindividuellen Voraussetzungen auf eine neue Therapie umgestellt werden. Leitlinien empfehlen TDF als Therapie bei Hepatitis-B-Virus (HBV)-infizierten Patienten und als erste Option im Rahmen einer Therapieanpassung bei nicht ausreichendem virologischen Ansprechen oder Resistenzentwicklung unter einer Monotherapie mit LAM, ETV oder LdT. Nach unzureichendem virologischen Ansprechen/Resistenz unter dem nicht mehr zur Primärtherapie empfohlenen Wirkstoff ADV wird ebenfalls TDF und alternativ auch ETV empfohlen [5]. Beide Substanzen weisen eine hohe Resistenzbarriere auf; unter TDF sind jedoch auch in der Langzeitbeobachtung keine Resistenzen nachgewiesen worden [8]. Somit stellt für die nicht mit TDF-vorbehandelten Patienten eine Umstellung auf eine Therapie mit TDF eine patientenindividuell optimierte, antivirale Therapie dar; somit wird die zVT der patientenindividuellen antiviralen Therapie im Vergleichsarm adäquat abgebildet.

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

Somit sieht Gilead die vom G-BA festgelegte zVT für oral antiviral vorbehandelte Patienten in den Studien GS-US-320-0108 und GS-US-320-0110 als umgesetzt an; der Zusatznutzen bei oral antiviral vorbehandelte Patienten gegenüber der zVT wird entsprechend auf Basis dieser direkt vergleichenden Studien abgeleitet.

Den vom G-BA festgelegten zVT wird gefolgt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema "zweckmäßige Vergleichstherapie" nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zulassung von TAF wurde im Laufe des Zulassungsprozesses auf die Population der Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg erweitert. Diese Änderung erfolgte erst nach Einreichung des Beratungsantrags und wurde mit dem G-BA im Beratungsgespräch am 13. Juli 2016 diskutiert [2]. Auf Basis dieser Diskussionen sowie vor dem Hintergrund der klaren Sachlage hinsichtlich der Zulassung wurde für die adoleszente Population kein erneutes Beratungsgespräch beim G-BA beantragt.

Die Festlegung erfolgt entsprechend § 6 im 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA [9], hier sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
- 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbringbar sein.
- 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
- 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
- Ad 1: Zugelassene Therapien: Die Therapiemöglichkeiten für Jugendliche sind eingeschränkt. Die meisten für erwachsene Hepatitis-B-Patienten zugelassenen Arzneimittel sind für jugendliche Patienten nicht zugelassen. Lediglich TDF und ETV besitzen auch eine Zulassung für Jugendliche. ETV ist jedoch nur für Nukleosid-naive jugendliche Patienten mit chronischer Hepatitis B zugelassen. Für oral antiviral vorbehandelte Jugendliche steht ausschließlich TDF zur Verfügung.
- Ad 2: Nicht medikamentöse Behandlung: Eine nicht medikamentöse Behandlung von jugendlichen Patienten mit chronischer Hepatitis B steht nicht zur Verfügung.
- Ad 3: Therapien, für die bereits eine Nutzenbewertung vorliegt: Entsprechend § 6 des 5. Kapitels der VerfO ist als zVT eine Therapie zu bevorzugen, für die der G-BA bereits einen patientenrelevanten Nutzen festgestellt hat. Der G-BA hat wie auch bei der erwachsenen, chronisch an Hepatitis B erkrankten Population für Jugendliche bisher keine Wirkstoffe in der Indikation chronische Hepatitis B bewertet.
- Ad 4: Derzeitiger Therapiestandard bei Jugendlichen mit chronischer Hepatitis B: Die chronische Hepatitis B im Jugendalter ist selten und verläuft meist gutartig und symptomlos [5, 7]. Das Therapieziel ist die Serokonversion, da eine Elimination des Virus kaum möglich ist. Generell muss sehr vorsichtig und genau beurteilt werden, ob eine

Behandlungsindikation vorliegt oder nicht [4, 5]. So soll z. B. bei wiederholt normalen Alaninaminotransferase (ALT)-Werten keine Behandlung erfolgen [5, 6]. Der Anteil der an chronischer Hepatitis B erkrankten Jugendlichen, die antiviral behandelt werden, ist somit gering. Bei vorliegender Behandlungsindikation aufgrund von beispielsweise Zirrhose oder schwerer nekrotischer Entzündungsaktivität wird oral antiviral behandelt [7].

Als zVT für oral antiviral nicht-vorbehandelte, jugendliche Patienten mit chronischer Hepatitis B (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) kommt aufgrund der vorstehend aufgeführten Kriterien ausschließlich eine Behandlung mit TDF oder ETV in Frage. Als zVT für oral antiviral vorbehandelte, jugendliche Patienten stellt TDF die einzige Behandlungsoption dar.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf den jeweiligen Fachinformationen auf der Internetseite der "Roten Liste" (www.fachinfo.de), der Niederschrift zum G-BA-Beratungsgespräch sowie auf der in Kooperation der Deutschen Gesellschaft für Verdauungsund Stoffwechselkrankheiten, der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, der Gesellschaft für Virologie, der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung sowie des Kompetenznetzes Hepatitis erstellten S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Infektion. Die Gültigkeit dieser Leitlinie ist abgelaufen und eine Überarbeitung zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dossiers in Vorbereitung. Deshalb verwendeten Inhalte zusätzlich mit den Leitlinien Weltgesundheitsorganisation (WHO), European Association for the Study of the Liver (EASL) und der American Association for the Study of Liver (AASLD) abgeglichen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Vemlidy® 25 mg Filmtabletten (Tenofoviralafenamid). Stand der Information: Januar 2017.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-056. Tenofoviralafenamid(fumarat) zur Behandlung der chronischen Hepatitis B. 21.07.2016.

- [3] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation. Baraclude® 0,5 mg/1 mg Filmtabletten. Stand: April 2016.
- [4] European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. Journal of hepatology. 2012 Jul;57(1):167-85.
- [5] 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.
- [6] Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology. 2016 Jan;63(1):261-83.
- [7] World Health Organization (WHO). Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. 2015.
- [8] Zoulim F, Durantel D. Antiviral therapies and prospects for a cure of chronic hepatitis B. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2015 Apr;5(4).
- [9] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des G-BA. In Kraft getreten am: 20. Januar 2017.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren "Zielpopulation" genannt. Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Als Hepatitis B wird die durch das hepatotrope HBV verursachte entzündliche Lebererkrankung bezeichnet [1].

Diagnose und Verlauf

Infektionen durch das HBV zeichnen sich durch ihre verschiedenartigen Verlaufsformen aus. Nach Neuinfektion kann eine akute HBV-Infektion klinisch als akute Erkrankung in Erscheinung treten. Häufig bleibt sie jedoch symptomlos und von der infizierten Person unbemerkt. In seltenen Fällen ist der Verlauf einer akuten Infektion fulminant und dabei mit schweren Leberschäden und hoher Mortalität verbunden [2].

Der klinische Verlauf der HBV-Infektion ist stark unterschiedlich. Neuinfektionen im Erwachsenenalter haben meist eine gute Prognose. Bei mehr als 90% der Infizierten heilt die Infektion im Verlauf weniger Monate vollständig aus (durchgemachte HBV-Infektion) und bedarf in der Regel keiner antiviralen Therapie. Sie kann sich jedoch auch zu einer chronischen Verlaufsform entwickeln, die durch eine dauerhafte Nachweisbarkeit des HBV in Leber und/oder Blut des Patienten charakterisiert ist [3]. Bestimmte Personengruppen zeigen dabei ein besonders erhöhtes Risiko einer Chronifizierung der Infektion. So führt die Infektion im Kindesalter in ca. 90% der Fälle und bei Personen mit kompromittiertem Immunsystem in ca. 30-90% der Fälle zu einer chronischen HBV-Infektion. Das Risiko einer chronischen Infektion mit HBV nimmt mit zunehmendem Alter ab, gleichzeitig steigt jedoch die Wahrscheinlichkeit, dass sich die Infektion als inflammatorische Lebererkrankung klinisch bemerkbar macht [1]. Durch die relativ lange Inkubationszeit von im Durchschnitt 60-120 Tagen [4] und den vielfach symptomlosen Verlauf bleibt der Ansteckungsweg häufig unsicher. Das RKI gibt in seinem Situationsbericht zur Hepatitis B in Deutschland von 2014 an, dass in 89% der gemeldeten Fälle der Übertragungsweg unbekannt ist [5]. In den westlichen Industriestaaten gelten trotz verfügbarer Schutzimpfung bestimmte Risikogruppen als besonders gefährdet. Diese umfassen sowohl Personen mit Immundefizienz und anderen Erkrankungen, die einen besonders ungünstigen Verlauf einer HBV-Infektion bewirken können, als auch solche mit erhöhtem beruflichen Expositionsrisiko sowie erhöhtem nichtberuflichem Expositionsrisiko und Personen mit Reiseindikation. Die sexuelle Übertragung zählt zu den häufigsten Infektionswegen [4], in Deutschland wurden (unter den

11% der Meldungen von 2014 mit bekannten Übertragungswegen) Angaben von über 50% berichtet [5]. Aber auch nosokomiale und perinatale Übertragung sowie Bluttransfusionen und Tätowierungen/Piercings sind mögliche Infektionswege. Ein Großteil der Neuinfektionen (akute Form) betrifft die Gruppe der jungen Erwachsenen [4].

Klinisch wird die Infektion und deren Verlauf in erster Linie (A) serologisch als Nachweis von HBV-Antigenen oder von gegen die Antigene gerichteten Antikörpern, (B) klinischchemisch als Nachweis von Lebertransaminasen (v. a. ALT und Aspartataminotransferase [AST]) im Serum, (C) molekularbiologisch als Nachweis der Viruslast durch Bestimmung der HBV-Desoxyribonukleinsäure (DNA) im Serum (Virämie), (D) histologisch bzw. sonographisch als Nachweis der degenerativen fibrotischen und zirrhotischen Veränderungen der Leber verfolgt [1]. Eine schematische Darstellung wichtiger klinisch-diagnostischer Parameter im Verlauf der akuten und der chronischen HBV-Infektion zeigt Abbildung 1.

A: Serologie

Als wichtige serologische Marker gelten der Nachweis des Hepatitis-B-Oberflächen (surface)-Antigens (HBsAg) und des Hepatitis-B-e-Antigens (HBeAg). Das HBsAg gilt als früher Marker zum Nachweis einer "aktiven" HBV-Infektion. Es wird deshalb auch als Suchtest zur Identifikation von infizierten Personen verwendet. Bei einer akuten HBV-Infektion steigt der HBsAg-Titer stark an, um dann mit Ausheilen der Infektion wieder zu verschwinden. Bei der chronischen HBV-Infektion bleibt der HBsAg-Titer über Monate bzw. Jahre oder Jahrzehnte erhöht. Das HBeAg wiederum kann im Blut bei hoher Virämie nachgewiesen werden, entsprechend unterteilt man die HBV-Infektion in HBeAg-positiv und HBeAg-negativ. Diese Unterscheidung wird zur Identifikation hochinfektiöser Personen verwendet. Eine niedrige bzw. nicht nachweisbare Konzentration von HBeAg schließt jedoch eine Ansteckungsgefahr nicht vollständig aus. Im Verlauf der Infektion werden im Serum auch Antikörper gegen virale Antigene nachweisbar. Ein wichtiger Nachweis ist die Bestimmung von Anti-HBc, d. h. von Antikörpern, die gegen das Hepatitis-B-core-Antigen (HBcAg) gerichtet sind. Der Nachweis erlaubt jedoch keine Unterscheidung zwischen akuter, chronischer oder ausgeheilter Hepatitis B und erfordert deshalb einen Kontext weiterer Befunde, um eine sichere Diagnose zu erlauben (siehe Abbildung 1) [1].

B: Klinisch-chemische Untersuchungen

Hohe Werte der lebereigenen Enzyme ALT und AST im Serum werden als Nachweise entzündlicher Aktivität in der Leber und dem Untergang von Leberzellen gewertet. Weitere Leberentzündungs- und Lebersyntheseparameter, Blutbild und Gerinnungsstatus geben Auskunft über das Ausmaß der entzündlichen Veränderungen der Leber und eine mögliche Einschränkung der Leberfunktion [3].

C: Viruslast

Zur quantitativen Bestimmung der Viruslast (Virämie) im Blut wird der molekularbiologische Nachweis des viralen Genoms (HBV-DNA) durch Polymerasekettenreaktion-basierte Methoden verwendet. Dabei wird die Anzahl der ermittelten Kopien in Internationalen Einheiten (IU, International Unit) ausgedrückt: ca. fünf Kopien entsprechen einer IU. Eine

hohe Viruslast (>2.000 IU/mL HBV-DNA) hat sich als wichtiger unabhängiger Risikofaktor für den ungünstigen Verlauf der chronischen HBV-Infektion und dem Auftreten von assoziierten Komplikationen wie Leberzirrhose und hepatozellulären Karzinom (HCC) erwiesen [3, 6, 7].

D: Degenerative Leberveränderungen

Im weiteren Verlauf einer chronischen HBV-Infektion kommt es zu entzündlichdegenerativen Veränderungen im Lebergewebe, die sich als Fibrose bzw. Zirrhose zeigen. Diagnostisch lassen sich diese entweder auf Basis histologischer Untersuchungen durch Biopsie gewonnener Gewebeproben untersuchen [1, 3], oder alternativ durch Ultraschalluntersuchungen sowie korrelativen Extrapolationen von Leberwerten (z. B. FibroTest Score) [8] (siehe Abbildung 1).

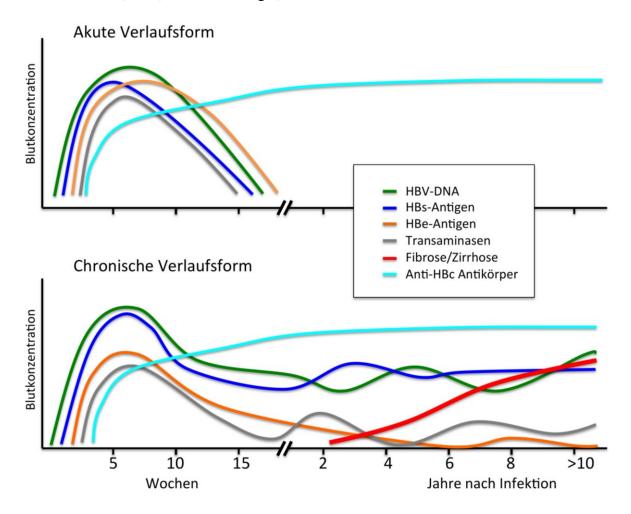


Abbildung 1: Schematische Darstellung klinisch-diagnostische Parameter im Verlauf der akuten und der chronischen HBV-Infektion

Quelle: modifiziert nach Ganem und Prince (2004), [9].

HBV-DNA=Hepatitis-B-Virus-Desoxyribonukleinsäure, HBs-Antigen=Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen, HBe-Antigen=Hepatitis-B-e-Antigen, Anti-HBc=Antikörper gegen das HBcAg

HBV-Genotypen

Global existieren mindestens acht verschiedene Genotypen des HBV, die mit den Buchstaben A bis H bezeichnet werden [7, 10]. Einige dieser Genotypen werden noch weiter in Sub-Genotypen klassifiziert [11]. Die Verteilung der Genotypen korreliert stark mit der geografischen Lage. So findet man zum Beispiel in Europa vermehrt die Genotypen A und D, in Asien vermehrt die Genotypen B und C [12]. Der Genotyp ist für die Therapieauswahl jedoch nicht von Bedeutung. Als Ausnahme zählt hier lediglich die IFN-Therapie. Soll eine IFN-Therapie begonnen werden, empfiehlt sich unter Umständen eine Bestimmung des Genotyps. Da ein bestimmter Sub-Genotyp (Sub-Genotyp A2) des HBV besser auf die IFN-Therapie anspricht als andere, sollte dieser vorab identifiziert werden [4, 7].

Chronische Hepatitis B

Gelingt es dem Immunsystem während der akuten Infektion nicht, diese vollständig unter Kontrolle zu bekommen und das Virus zu eliminieren, so entwickelt sich über Monate und Jahre die chronische Verlaufsform der Hepatitis B. Diese wird üblicherweise in vier bis fünf klinische Phasen eingeteilt, deren Beschreibungen die Zusammenhänge zwischen Virusreplikation und Immunantwort des Patienten berücksichtigen ([3, 6], siehe Tabelle 3-1). Diese Phasen sind von nicht vorhersagbarer Dauer und nicht jeder Patient wird alle Phasen durchlaufen. Angesichts des dynamischen Charakters der Infektion sind einzelne Bestimmungen der ALT-Werte und der Viruslast nicht ausreichend, um die jeweilige Phase und die erforderliche Behandlung zu bestimmen. Vielmehr ist eine wiederholte Überwachung dieser Parameter über längere Zeit nötig. Dabei kann es auch klinische Bilder geben, die keine eindeutige Zuordnung eines Patienten zu einer der klinischen Phasen erlauben [6].

Die AASLD [6] und die EASL [3] beschreiben die klinischen Phasen der chronischen Hepatitis B wie folgt:

Immuntolerante Phase: In dieser Phase dominiert die Virusreplikation während die inflammatorische Aktivität in der Leber gering ist. Entsprechend zeigen die Patienten eine hohe bis sehr hohe Viruslast bei normalen ALT-Werten. In der Biopsie sind Inflammation und Fibrose nicht evident. Durch die hohe Viruslast sind Patienten in dieser Phase besonders ansteckend. Die Dauer dieser Phase kann sehr unterschiedlich sein und ist besonders lange bei perinatal infizierten Patienten. Mit zunehmendem Alter wird der Übergang in die HBeAg-positive, immunaktive Phase wahrscheinlicher.

HBeAg-positive, immunreaktive Phase: Diese Phase zeichnet sich durch erhöhte oder auch schwankende ALT-Werte und mäßig hohe Viruslast in Verbindung mit Schädigung der Leber aus. Sie kann nach mehreren Jahren der Immuntoleranz auftreten und wird bei Patienten, die sich im Erwachsenenalter angesteckt haben, entsprechend der Reifung der HBV-Immunantwort früher und schneller erreicht. Ihre Dauer kann von mehreren Wochen bis zu mehreren Jahren reichen. Als Kennzeichen des Übergangs in die nächste Phase, die inaktive, chronische Hepatitis B, gilt die HBeAg-Serokonversion, d. h. das Verschwinden des HBeAg im Serum bei gleichzeitigem Erscheinen von Antikörpern gegen HBeAg (Anti-HBe).

Die Serokonversionsrate ist dabei mit weniger als 2% pro Jahr am geringsten bei Kindern unter drei Jahren und steigt bei Erwachsenen auf 8-12% pro Jahr an.

Inaktive chronische Hepatitis B ("inaktiver Träger"): In dieser Phase hat das Immunsystem – oft nach HBeAg-Serokonversion – weitgehend die Kontrolle über die Infektion erlangt: Die Viruslast ist sehr niedrig oder unterhalb der Nachweisschwelle und die Transaminase-Werte befinden sich innerhalb der Normspanne. In der Leber ist nur minimale inflammatorische Aktivität sichtbar, es können jedoch aus früheren immunreaktiven Phasen residuale fibrotische Veränderungen vorliegen. Dieser Zustand gilt als günstiges langfristiges Behandlungsergebnis mit einem geringen Risiko, an einer Zirrhose oder einem HCC zu erkranken. Der Verlust des HBsAg und das Erscheinen von Antikörpern gegen HBsAg (Anti-HBs) treten in etwa 1-3% dieser Patienten pro Jahr auf, meist nach mehreren Jahren der HBV-DNA-Werte unter der Nachweisgrenze.

HBeAg-negative Immunreaktivierungsphase: Die Reaktivierung der viralen und inflammatorischen Prozesse kann auch nach Jahren der Inaktivität und in Abwesenheit des HBeAg wieder auftreten. Typisch sind erhöhte, aber schwankende HBV-DNA- und Transaminase-Werte sowie inflammatorische und fibrotische Aktivität in der Leber. Oft finden sich bei Patienten in dieser Phase Virusvarianten mit Mutationen in den Promotorregionen der viralen DNA, die die Expression des HBeAg verhindern oder stark reduzieren. Die HBeAg-negative chronische Hepatitis B geht selten in langanhaltende Phasen der spontanen Remission über und hat gegenüber der inaktiven chronischen Hepatitis B eine schlechtere Langzeitprognose.

HBsAg-negative Phase nach HBsAg-Verlust: Während im Blut die HBV-DNA-Spiegel unter die Nachweisgrenze fallen, kann in der Leber weiterhin eine niedrige Virusreplikation auftreten und HBV-DNA nachweisbar sein. Im Blut sind die Antikörper Anti-HBc und in manchen Fällen Anti-HBs zu finden. Tritt der Verlust des HBsAg vor dem Auftreten einer Zirrhose auf, ist die Prognose günstig und das Risiko einer Zirrhose, dekompensierten Lebererkrankung und HCC reduziert. Die klinische Relevanz einer solchen "okkulten" HBV-Infektion ist unklar. Immunsuppression kann zu einer Reaktivierung der Infektion bei Patienten in dieser Phase führen.

Tabelle 3-1: Phasen der chronische Hepatitis B

| | Transaminasen (ALT) | Viruslast | HBeAg | Leberhistologie |
|---|--|---|------------------------------------|--|
| Immuntolerante Phase | nuntolerante Phase normal erhöht, oft >10 ⁶ IU/mL HBV-DNA | | positiv | minimale Entzündung und Fibrose |
| HBeAg-positive, immunaktive Phase | erhöht | erhöht, ≥20.000 IU/mL HBV-DNA | 0.000 IU/mL Entzündung und Fibrose | |
| Inaktive chronische Hepatitis B | normal | niedrig oder nicht nachweisbar, <2.000 IU/mL HBV-DNA | negativ | minimale nekrotische Inflammation, unterschiedlich starke Fibrose |
| HBeAg-negative Immunreaktivierungs- phase | erhöht | erhöht, ≥2.000 IU/mL HBV-DNA | negativ | mäßige bis schwere Entzündung und Fibrose |
| HBsAg-negative Phase nach HBsAg-Verlust | normal | im Blut unter der Nachweisgrenze, in der Leber gering aber nachweisbar | positiv oder negativ | unterschiedliche Leberbefunde |

Quelle: modifiziert nach EASL, 2012, Terrault et al., 2016 [3, 6].

ALT=Alaninaminotransferase, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBsAg=Hepatitis-B-s-Antigen, HBV-DNA=Hepatitis-B-Virus-DNA, IU=International Unit

Ihre klinische Bedeutung erlangt die chronische HBV-Infektion durch die mit der Zerstörung des Lebergewebes einhergehende fortschreitende Verschlechterung der Leberfunktionen. Kann zu Beginn noch eine ausreichende Leistungsfähigkeit der Leber gewährleistet werden (kompensierte Lebererkrankung), fällt mit zunehmender Zerstörung und Vernarbung des Lebergewebes die Leberfunktion ab und es zeigen sich vermehrt Zeichen und Symptome einer ungenügenden Leberfunktion bis hin zum Leberversagen. Ein weiterer wichtiger Befund ist das mit der zirrhotischen Veränderung einhergehende, signifikant erhöhte Risiko der Erkrankung an einem HCC [1, 3].

Behandlungsbedürftigkeit der chronischen Hepatitis B

Im Zentrum des medizinischen Handelns steht die möglichst frühzeitige Kontrolle der chronischen Hepatitis B und Bewahrung der Leberfunktion durch antivirale Arzneimittel. Die deutschen und europäischen Leitlinien sehen grundsätzlich alle Patienten mit chronischer Hepatitis B als Kandidaten für eine antivirale Therapie [1, 3]. Zur Indikationsstellung werden die Viruslast (Grenzwert >2.000 IU/mL), der Entzündungs- und Fibrosestatus in der Biopsie und die Transaminase-Aktivität im Serum (wiederholt erhöht) herangezogen. Dabei ist bei fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose auch bei niedriger Virämie die antivirale Behandlung angezeigt. Die einmalige Erhöhung der Transaminasen alleine stellt insbesondere bei HBeAg-negativen Patienten kein zuverlässiges Zeichen für die Bewertung der Krankheitsaktivität dar [13] und ist daher für die Indikationsstellung nur eingeschränkt verwertbar [1, 3]. Im Zweifel soll die Bestimmung der Viruslast (>2.000 IU/mL) und der

Transaminase-Aktivität wiederholt in dreimonatigen Abständen kontrolliert werden. Bei unklaren Situationen, z. B. HBV-DNA >2.000 IU/mL aber Transaminasen im normalen Bereich oder nur leicht erhöht, soll der Befund einer Leberbiopsie in die Entscheidung zur antiviralen Therapie einbezogen werden [1, 3]. Weiterhin sollen das Alter, der allgemeine Gesundheitszustand, die Familienanamnese bezüglich HCC und Zirrhose sowie extrahepatische Manifestationen in die Entscheidung zur antiviralen Therapie einbezogen werden [3]. Der HBeAg-Status ist zur Indikationsstellung nicht von Bedeutung [1, 3].

Als in der Regel nicht behandlungsbedürftig werden Patienten betrachtet, deren Viruslast sehr niedrig oder nicht nachweisbar ist, deren Transaminase-Werte wiederholt auf normalem Niveau gemessen wurden und bei denen die Leberbiopsie höchstens eine minimale entzündliche Aktivität bzw. geringe Fibrose gezeigt hat [1] (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Behandlungsindikationen zur antiviralen Therapie der chronischen HBV-Infektion nach der deutschen Leitlinie

| In aller Regel behandlungsbedürftige Patienten: | HBeAg-positiv: HBV-DNA >2.000 IU/mL und ALT erhöht oder Histologie >minimale entzündliche Aktivität/geringe Fibrose. |
|---|--|
| | HBeAg-negativ: HBV-DNA >2.000 IU/mL und ALT erhöht oder Histologie >minimale entzündliche Aktivität/geringe Fibrose. |
| Besonders behandlungsbedürftige | HBV-DNA-positive Patienten mit deutlicher oder fortschreitender Fibrose. |
| Patienten: | Patienten mit (dekompensierter) Zirrhose bei Virusnachweis. |
| In der Regel nicht behandlungsbedürftige Patienten: | HBsAg-Träger: wiederholt HBV-DNA-negativ oder sehr niedrige HBV-DNA Konzentrationen (<2.000 IU/mL) und wiederholt normale Transaminasen und höchstens minimale entzündliche Aktivität/geringe Fibrose in der Leberbiopsie. |

Quelle: Modifiziert nach Cornberg et al., 2011 [1].

ALT=Alaninaminotransferase, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBsAg=Hepatitis-B-s-Antigen, HBV-DNA=Hepatitis-B-Virus-DNA, IU=International Unit

Zielpopulation von Tenofoviralafenamid (TAF)

Basierend auf dem dargestellten medizinischen Bedarf und den Ergebnissen der klinischen Studien mit TAF ist die Zielpopulation für die Therapie mit TAF die Population, für die die europäische Zulassung erteilt wurde:

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

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Zu den Indikationen, die in den letzten 10 Jahren am häufigsten zu Lebertransplantationen geführt haben, zählen durch HBV-Infektion entstandene Zirrhose und HCC [14]. Die Lebertransplantation stellt die einzige, effektive Behandlung für Patienten mit Lebererkrankungen im Endstadium dar [15]. Allerdings ist diese finale Maßnahme durch limitierte Organspenden, Risiken der Behandlung, Abstoßungsgefahr, hohe Kosten und die Suche nach der passenden Blutgruppe und Größe des Spenders erschwert [16]. In den letzten zwei Jahrzehnten gab es entscheidende Fortschritte in der präventiven und therapeutischen Entwicklung auf dem Gebiet der Hepatitis B. So konnte einerseits die Prävalenz der Erkrankung in der jüngeren Generation durch umfangreiche Impfprogramme deutlich reduziert werden, teilweise bis unter 1%. Andererseits verbessert sich die Behandlung der Patienten, die chronisch an Hepatitis B erkrankt sind, stetig und hat durch die Einführung der Nukleos(t)id-Analoga einen deutlichen Entwicklungsschritt gemacht [17]. Eine vormals zumeist letale Erkrankung wurde nun zu einer mehrheitlich chronischen Erkrankung. Durch die Einführung der Nukleos(t)id-Analoga und der daraus resultierenden verbesserten Behandlungsoption zur Verhinderung von Lebererkrankungen zeigt sich eine Reduktion der transplantationsbedürftigen lebererkrankten HBV-Patienten. Eine post-operative Behandlung mit Nukleos(t)id-Analoga nach erfolgter Lebertransplantation wird empfohlen [3]. Eine entsprechende Behandlung der chronischen HBV-Infektion sollte möglichst früh und unabhängig vom HBeAg-Status initiiert werden [1, 3, 18]. Durch die verlängerte Lebenserwartung und die in diesem Zusammenhang stehende jahre- bzw. lebenslange Therapie steht neben der Wirksamkeit nun vermehrt die Langzeitsicherheit im Fokus. Zudem treten in dieser immer älter werdenden Patientenpopulation vermehrt altersbedingte Komorbiditäten wie eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion, Osteoporose, Übergewicht und Hypertonus auf, die wiederum einen besonderen medizinischen Anspruch an die HBV-Therapie stellen. So muss in dieser Patientenpopulation der additive Effekt unerwünschter Ereignisse einer HBV-Therapie hinsichtlich der bereits vorliegenden Komorbiditäten gering gehalten werden [1, 3, 19, 20].

Behandlungsziele

Ziel der Behandlung chronisch erkrankter Hepatitis B Patienten ist die Verringerung der Mortalität und Morbidität durch die Vermeidung der Progression der entzündlichen Lebererkrankung. Eine vollständige Elimination einer HBV-Infektion kann aufgrund der persistierenden "covalently closed circular DNA" (cccDNA) des Virus bislang nicht erreicht

werden [2, 3]. Jedoch spricht man von einer funktionellen Heilung, wenn ein vollständiger HBsAg-Verlust auftritt und eine Serokonversion zu anti-HBs stattfindet. Als Folge dessen steigt die Lebenserwartung [21, 22]. Die oft als idealer Endpunkt angesehene HBsAg-Serokonversion findet nur in ca. 10-12% aller Fälle der chronisch erkrankten Hepatitis-B-Patienten statt. Die aus diesen Gründen notwendige jahre- bzw. lebenslange Therapie hat deshalb das Ziel, die virale Replikation dauerhaft zu supprimieren. Ein sogenannter inaktiver Trägerstatus (siehe Abschnitt 3.2.1) wird erreicht, wenn der HBV-DNA-Spiegel unter 2.000 IU/mL fällt, eine ALT-Normalisierung erreicht wird und im Falle eines positiven HBeAg-Status die Serokonversion (Bildung von anti-HBe) eintritt [23].

Generell hat die Menge der im Plasma vorliegenden HBV-DNA weitreichenden Einfluss auf den weiteren Verlauf der Krankheit und ist unter anderem mit der Entwicklung von Lebererkrankungen wie kompensierte/dekompensierte Zirrhose oder dem HCC assoziiert [2, 24]. Ca. 25% der chronisch erkrankten Hepatitis-B-Patienten, v. a. männliche, sterben an den Folgen dieser Lebererkrankungen [2].

Um das Therapieziel zu überwachen und zu erreichen, werden während und nach der Therapie dauerhaft Surrogatmarker herangezogen. Ein Therapieerfolg bzw. das langfristige Therapieansprechen wird virologisch, biochemisch und histologisch überwacht [1]:

- Virologisch: Dauerhafter Abfall der HBV-DNA auf mindestens <2.000 IU/mL, im Idealfall HBV-DNA negativ und Verlust des HBsAg
- Biochemisch: Dauerhafte ALT-Normalisierung
- Histologisch: Abnahme des Fibrosestadiums bzw. fehlende Progression, Abnahme der entzündlichen Aktivität

Angestrebte Langzeiteffekte sind die Verhinderung einer Leberzirrhose, hepatischen Dekompensation, HCC, benötigter Transplantation und Tod [3, 6, 7]. Ein weiteres wichtiges Ziel der Therapie stellt auch die Senkung der Infektiosität des Patienten dar [1, 3].

Eine generelle Untersuchung des Genotyps des im Patienten vorliegenden HBV wird nicht empfohlen und ist für die Auswahl der Therapie nicht von Bedeutung. Lediglich bei einer IFN-Behandlung kann es sinnvoll sein, den Genotyp im Rahmen der Eignung für die IFN-Therapie zu bestimmen [1, 4, 7].

Die medikamentöse Behandlung der chronischen Hepatitis B

Die bisherigen Behandlungsoptionen neben Infektionsprävention (u. a. Impfung) sind für erwachsene HBV-Patienten subkutan zu applizierende (PEG-)IFN sowie Nukleos(t)id-Analoga zur oralen antiviralen Therapie. Für jugendliche HBV-Patienten stehen lediglich TDF und ETV (eingeschränkt auf Nukleosid-naive jugendliche Patienten) als Behandlungsoption zur Verfügung:

- (PEG-)IFN:
 - o PEG-IFN-alfa-2a

- o IFN-alfa-2a
- o IFN-alfa-2b
- Nukleos(t)id-Analoga:
 - o ADV
 - o ETV (auch für nukleosid-naive Jugendliche)
 - o LAM
 - o LdT
 - o TDF (auch für nukleosid-naive und –erfahrene Jugendliche)

Die deutsche Leitlinie und die Leitlinien der AASLD und EASL empfehlen die zeitlich begrenzte Anwendung von PEG-IFN, jedoch müssen hier die Patienten ausreichend über Vorund Nachteile aufgeklärt werden [1, 3, 6]. Besonders geeignet für eine kurzzeitige Behandlung mit PEG-IFN sind Hepatitis-B-Patienten, die hohe Transaminasen, nicht zu hohe Virämie (HBV-DNA <10⁸ IU/mL) und einen bestimmten Genotyp des HBV (Sub-Genotyp A2) aufweisen [3, 4]. Die Leitlinie der WHO geht auf die (PEG-)IFN-Therapie unter anderem aufgrund der ungünstigen subkutanen Administrationsroute, des hohen Preises, der schlechten Toleranz und der damit zusammenhängenden Nebenwirkungen nicht ein [7]. Dies spiegelt sich aktuell in den äußerst niedrigen Versorgungsanteilen auch in Deutschland wider, die zeigen, dass (PEG-)IFN wie Pegasys[®] nur noch eine untergeordnete Rolle spielen (Versorgungsanteil Pegasys[®]: 0,2%) [25].

In Tabelle 3-3 ist das virologische Ansprechen der derzeit zugelassenen oralen antiviralen Nukleos(t)id-Analoga zusammengefasst. Zu den oral antiviral wirksamsten Nukleos(t)id-Analoga und dementsprechend von den gängigen Leitlinien empfohlen, zählen TDF und ETV [3, 7]. Diese weisen zugleich eine hohe Resistenzbarriere auf. Bisher wurden auch in der Langzeitbeobachtung keine Resistenzen gegen TDF nachgewiesen [26]. ETV ist aufgrund des erhöhten Risikos der sekundären Resistenzbildung in LAM-vorbehandelten Patienten nicht zugelassen [19, 27]. Das erhöhte Risiko ergibt sich durch die Tatsache, dass bereits zwei der für Mutationen eine Resistenzbildung gegen LAM-Vorbehandlung mit Resistenzbildung vorhanden sind und selektiert werden [28]. Bereits nach einem Jahr unter LAM-Therapie weisen 15-30% der Patienten eine Resistenz auf, nach 5 Jahren können es bis zu 70% sein [29]. In einer Studie mit europäischen Hepatitis-B-Patienten wurde gezeigt, dass 56,6% der LAM-behandelten Patienten eine Resistenz gegen LAM und 35,3% gegen ETV aufweisen [30]. Die Tatsache, dass LAM 1999 als erstes Nukleos(t)id-Analogon auf dem europäischen Markt für die Indikation Hepatitis B zugelassen wurde [31] und viele Jahre marktführend war, stellt die heutige Therapie der chronischen Hepatitis B vor eine weitere Herausforderung: eine Vielzahl der Patienten wurde mit LAM vorbehandelt und hat dementsprechend bereits ein ungünstiges Resistenzprofil entwickelt. Ein Therapiewechsel auf ETV sollte bei nachgewiesener LAM-Resistenz nur als Kombinationstherapie mit einem zweiten antiviralen Wirkstoff erfolgen [19, 27]. Die einheitliche Empfehlung der nationalen und internationalen Leitlinien bei LAM-Resistenz

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

oder nicht ausreichendem Therapieansprechen unter LAM ist jedoch der Therapiewechsel auf Tenofovir [1, 3, 6, 7].

Tabelle 3-3: Wirksamkeit von oralen antiviralen Substanzen in der Therapie der Hepatitis B bei unbehandelten Patienten^a.

| | | Nukleosid-Analoga | | | Nukleotid-Analoga | |
|--|-----------------------------|-------------------|-------------|--|--|----------------------|
| | | Lamivudin | Telbivudin | Entacavir | Adefovir | Teno- fovir |
| Tagesdosis | | 100 mg | 600 mg | 0,5 mg (1 mg bei LAM- Resistenz) | 10 mg | 245 mg |
| HBeAg- positive | HBV-DNA <300-400 K/mL | 36-40% | 60% | 67% | 13-21% <400 K/mL | 76% |
| Patienten Woche 48/52 | Anti-HBe- Serokonversion | 18-22% | 23% | 21% | 12-18% | 21% |
| | ALT- Normalisierung | 60-75% | 77% | 68% | 48-54% | 68% |
| HBeAg- positive | HBV-DNA <300-400 K/mL | 39-48% (2J) | 56% (2J) | 80% (2J) 94% (5J, 1 mg) | n. a. | 78% (3J) |
| Patienten Jahre 2-5 | Anti-HBe- Serokonversion | 25% (2J) | 30% (2J) | 31% (2J) 40% (5J) | n. a. | 26% (3J) |
| | ALT- Normalisierung | 62-79% (2J) | 70% (2J) | 87% (2J) 80% (5J, 1 mg) | n. a. | n. a. |
| HBeAg- negative | HBV-DNA <300-400 K/mL | 72% | 88% | 90% | 51-63% <400 K/mL | 93% |
| Patienten Woche 48/52 | ALT- Normalisierung | 71-79% | 74% | 78% | 71-77% | 76% |
| HBeAg- negative Patienten Jahre 2-5 | HBV-DNA <300-400 K/mL | 57% (2J) | 82% (2J) | 97% (2J) 100% (3J) | 71% (2J, <1.000 K/mL), 53% (5J, <1.000 K/mL) | 90% (2J) 88% (3J) |
| | ALT- Normalisierung | 70% (2J) | 78% (2J) | 86% (2J) | 73% (2J) 59% (5J) | n. a. |

| | | Nukleosid-Analoga | | | Nukleotid-Analoga | |
|------------------------------|--------------|-------------------|------------|--------------------|--|----------------|
| | | Lamivudin | Telbivudin | Entacavir | Adefovir | Teno- fovir |
| Resistenz- | Woche 48/52 | 10-32% | 3-5% | <0,5% ^b | 0% | 0% |
| entwicklung (genotypische | Woche 96/104 | 22-42% | 9-25% | <0,5% ^b | 3-20% | 0% |
| Resistenz | 3 Jahre | bis 53% | n. a. | <0,5% ^b | 11% | 0% |
| und/oder virologischer | 4 Jahre | bis 70% | n. a. | 1,2% | 18% | n. a. |
| Durchbruch) | 5 Jahre | bis 74% | n. a. | 1,2% | 29% ^c , 20- 65% ^d | n. a. |
| | 6 Jahre | bis 76% | n. a. | 1,2% | | n. a. |

Modifiziert nach Cornberg et al., 2011 [1] Quellen: Lamivudin [32-38], Adefovir [39-43], Entecavir [32, 44-49], Telbivudin [36, 50, 51], Tenofovir [43, 52, 53].

a: Das biochemische Ansprechen ist in verschiedenen Studien unterschiedlich definiert worden (Normalisierung der Transaminasen oder Abfall der ALT auf <1,25-fach (Entecavir) oder <1,3-fach (Telbivudin) oberhalb des oberen Normwerts). b: Bei Lamivudin-resistenten Patienten betrug die kumulative Wahrscheinlichkeit einer genotypischen Resistenz gegen Entecavir 6% nach 1 Jahr, 15% nach 2 Jahren, 36% nach 3 Jahren, 47% nach 4 Jahren, 51% 5 Jahren und 57% nach 6 Jahren. c: Bei HBeAg-negativen Patienten. d: 20% HBeAg-positiv, 65% bei HBeAg-positiven Lamivudin-resistenten Patienten.

ALT=Alaninaminotransferase, anti-HBe=Antikörper gegen Hepatitis-B-e-Antigen, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV-DNA=Hepatitis-B-Virus-DNA, K/mL=Kopien pro Milliliter, n. a.=nicht angegeben

Das hohe virologische Ansprechen sowie die hohe Resistenzbarriere von TDF spiegeln sich in den aktuellen Versorgungsdaten wider [25]. So wurden von März 2015 bis Februar 2016 in etwa die Hälfte (50,1%) der chronischen Hepatitis-B-Patienten mit TDF behandelt [25]. Durch die jahre- bzw. lebenslange Therapie, die aufgrund der erhöhten Lebenserwartung durch die Nukleos(t)id-Analoga immer mehr an Bedeutung gewonnen hat, rückt die Langzeitsicherheit vermehrt in den Fokus. Unter Behandlung von TDF kommt es zu einer bedingten Akkumulation von Tenofovir in den Tubuluszellen der Niere. Dies ist vermutlich der primäre ätiologische Faktor für einen möglichen tubulären Schaden und konsekutiv die Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung – einer wesentlichen Nebenwirkung von TDF: Berichtet werden im Zusammenhang mit TDF Kreatinin-Erhöhungen, Verschlechterungen der Nierenfunktion und proximale Tubulopathien (einschließlich Fanconi-Syndrom) [20]; schwere renale Nebenwirkungen sind selten. Dabei ist die Gefahr renaler Ereignisse insbesondere bei Vorschädigungen erhöht [54]. Potentiell kann es auch zu einer Abnahme der Knochendichte und infolgedessen Osteopenie, Osteomalazie und Osteoporose kommen [55].

Tenofoviralafenamid (TAF)

Im Gegensatz zu TDF weist der neue Wirkstoff TAF eine hohe Stabilität im Plasma auf [54, 56] und wird nach unveränderter Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt erst in den Zielzellen, den Hepatozyten, in die aktive Form (Tenofovir-Diphosphat) umgewandelt. TAF ist somit kein Substrat renaler Tubulustransportsysteme. Auch bei einer bestehenden Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von ≥15 mL/min oder bei Hämodialysepatienten mit einer Kreatinin-Clearance <15 mL/min) kann TAF ohne Anpassung der Dosis verabreicht werden [57]. Außerdem ermöglicht der Prodrug-

Metabolismus von TAF eine erhebliche Reduktion der Tagesdosis im Vergleich zu TDF (245 mg Tenofovirdisoproxil entsprechend 300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat im Vergleich zu 25 mg TAF entsprechend 28 mg TAF Fumarat) [20]. Daraus resultiert eine deutlich geringere systemische Substanzexposition im Vergleich zu TDF, die bei jahre- bzw. lebenslanger Therapie einen entscheidenden patientenrelevanten Vorteil darstellt. Gerade kumulative unerwünschte Arzneimittelwirkungen die Nieren- und Knochenparameter betreffen, können so reduziert werden. Dies hat weiterhin den Vorteil, dass ein Monitoring der renalen Parameter während der Behandlung im Vergleich zu TDF reduziert werden kann. Somit können einerseits Arztbesuche und daraus entstehende Belastungen für den Patienten reduziert werden, andererseits liegt ein höheres Wirtschaftlichkeitspotential vor [55].

In den direkt vergleichenden Zulassungsstudien GS-US-320-0108 und GS-US-320-0110 wurde die Nichtunterlegenheit von TAF gegenüber TDF hinsichtlich der virologischen Wirksamkeit sowohl für HBeAg-positive als auch HBeAg-negative, oral antiviral vorbehandelte und oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten bestätigt. In beiden Studien zeigte sich mit TAF zudem eine mindestens ebenso gute Normalisierung der ALT-Serumwerte wie unter der Behandlung mit TDF. In der Studie GS-US-320-0110 zeigte TAF sogar eine verbesserte Normalisierung der ALT-Serumwerte [58].

Diese guten Ergebnisse der Wirksamkeitsparameter werden durch vorteilhafte Daten bei wichtigen Parametern zur Sicherheit in Bezug auf Knochen- und Nierenfunktion ergänzt. So zeigten in beiden Studien Patienten unter TAF eine signifikant bessere Erhaltung der Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule im Vergleich zu Patienten unter TDF. In beiden Studien war unter TAF auch eine signifikant bessere Erhaltung der glomerulären Fitrationsrate zu verzeichnen (p<0,01) [58].

Zusammenfassend ist der Bedarf an neuen Therapien mit verbesserter Sicherheit bezüglich der Nieren- und Knochenparameter groß, insbesondere bei Patienten mit dem Risiko einer Nierenfunktionsstörung. TAF weist im Vergleich zu TDF – bei mindestens gleicher Wirksamkeit – ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil im Hinblick auf Niere und Knochen auf. Auch die um den Faktor 10 geringere Substanzbelastung ist insbesondere bei einer jahre- oder lebenslangen Therapie ein erheblicher patientenrelevanter Vorteil, der auch für die jugendlichen Patienten besonders entscheidend ist. Zudem ist der therapeutische Bedarf in der Population der jugendlichen Patienten besonders hoch, da als Therapiealternativen lediglich TDF bzw. ETV, letzteres jedoch nur für oral antiviral nichtvorbehandelte jugendliche Patienten, zur Verfügung steht. Aufgrund des metabolischen Profils von TAF ist bei Patienten mit chronischer Hepatitis B und Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance von ≥15 mL/min oder bei Hämodialysepatienten mit einer Kreatinin-Clearance <15 mL/min) keine Dosisanpassung erforderlich [57].

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und

Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Hepatitis B ist weltweit eine der häufigsten Infektionskrankheiten. Nach Angaben der WHO muss von ca. 2 Mrd. Menschen ausgegangen werden, die gegenwärtig mit HBV infiziert sind oder es zu einem Zeitpunkt in ihrem Leben waren; ca. 240 Mio. (3% der Erdbevölkerung) gelten als chronisch mit HBV infiziert [7, 59, 60]. Die durch HBV verursachte Mortalität ist hoch: Es wird geschätzt, dass weltweit pro Jahr ca. 780.000 Menschen an den Folgen einer HBV-Infektion sterben, 130.000 davon an einer akuten Infektion und 650.000 an einer Zirrhose oder an einem HCC als Folge einer chronischen HBV-Infektion [59, 61].

Die Kontrolle und Behandlung der chronischen HBV-Infektion sind aufgrund ihrer hohen Morbidität und Mortalität und ihres Ansteckungsrisikos ein wichtiges Anliegen öffentlicher Gesundheitswesen [62]. In industrialisierten Ländern existieren staatliche Strukturen zur Erfassung und Verfolgung von HBV-Infektionen. Da bis vor einigen Jahren die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung infizierter Personen sehr begrenzt waren, konzentrieren sich viele dieser Systeme auf die schnelle Identifikation potentiell infektiöser Personen, um Neuinfektionen zu vermeiden und mögliche Epidemien zu verhindern. Ein wichtiger Aspekt dieser Erfassungssysteme ist das Monitoring epidemiologischen Immunität, um den Verlauf bzw. den Erfolg einer Impfkampagne zu verfolgen.

Die Häufigkeit der HBV unterscheidet sich stark, je nach geografischer Region. In Ostasien und Subsahara-Afrika wird von einer Prävalenz von 5-10% von chronisch HBV-Infizierten ausgegangen. Ebenfalls hohe Erkrankungsraten finden sich in südlichen Regionen Zentralund Osteuropas. Die Prävalenz im Mittleren Osten und auf dem indischen Subkontinent wird auf 2-5% geschätzt. In Westeuropa und Nordamerika beträgt die Prävalenz unter 1% [59].

Die ungleiche Verteilung der Häufigkeit geht mit einer ungleichen geografischen Verteilung der bekannten genetischen Varianten des HBV (Genotypen) einher. Während in Ostasien die Genotypen B und C und in Afrika Genotyp E stark vertreten sind, sind in Zentraleuropa und Nordamerika vor allem die Genotypen A und D prävalent. Genotyp D ist zusätzlich in vielen weiteren Weltregionen verbreitet [63, 64].

In Deutschland werden HBV-Infektionen entsprechend dem Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz) als

meldepflichtige Erkrankungen beim Robert Koch-Institut (RKI) zentral erfasst und registriert. Im Jahr 2015 – dem letzten vollständig verfügbaren Auswertungsjahr – wurden 1.921 Fälle von HBV-Infektionen entsprechend der Referenzdefinition¹ gemeldet [65]. Aus den gemeldeten Fällen kann nicht ohne weiteres geschlossen werden, ob es sich um eine akute Neuinfektion oder um eine neuentdeckte chronische HBV-Infektion handelt.

Zur Beschreibung der Epidemiologie sind daher Screening-Studien besser geeignet. Die Ergebnisse mehrerer solcher Reihenuntersuchungen sind für Deutschland verfügbar (siehe Tabelle 3-4). Methodisch besonders wertvoll sind dabei der Bundesgesundheitssurvey (1998-2001, BGS98) und der Deutsche Erwachsenengesundheitssurvey (2008-2011, DEGS1), da sie eine repräsentative Stichprobe als Grundlage für bundesweite Hochrechnungen untersuchen [66]. In diesen Studien wurden 6.747 (BGS98) und 7.047 (DEGS1) Personen im Alter von 18 bis 79 Jahren getestet und daraus eine Prävalenz der HBV-Infektion (anti-HBc und HBsAg-positiv) von 0,8% und 0,3% bestimmt. Der bedeutende Rückgang im Zeitraum zwischen den Untersuchungen wird dabei auf erste Erfolge des in den Neunzigerjahren gestarteten HBV-Impfprogramms zurückgeführt. Somit hat die BGS98 Studie nur noch beschränkte Relevanz.

Weitere, durch ihre Patientenauswahl für Deutschland allerdings nicht vollständig repräsentative Studien stehen mit den Arbeiten von Huetter et al. [66] und Wolffram et al. [67] zur Verfügung (siehe Tabelle 3-4). So finden Huetter et al. in einer Zufallskohorte einer süddeutschen Kleinstadt 0,7% der eingeschlossenen 2.256 erwachsenen Personen als chronisch mit HBV infiziert. Wolffram et al. identifizierten in einem Hausarzt-basierten Screening von 21.008 Personen im Alter von mindestens 35 Jahren eine Prävalenz chronischer HBV-Infektion von 0,52%.

_

¹: Die Referenzdefinition wurde bis 2014 vom RKI definiert (labordiagnostisch-klinisch) und ab 2015 auf die europäische Referenzdefinition umgestellt (nur labordiagnostisch). Entsprechend haben sich die Fallzahlen seit 2015 geändert.

Tabelle 3-4: Prävalenz der HBV-Infektion in Deutschland

| Quelle | Studienpopulation und Studienzeitraum | Prävalenz chronische HBV-Infektion | | | |
|---|--|---------------------------------------|--|--|--|
| Bundesgesundheitssurvey (BGS98) [66] | Repräsentative Stichprobe (N=6.747), 18 bis 79-Jährige 1998-2001 | 0,8% (95%-KI: 0,5-1,2) | | | |
| Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) [66] | Repräsentative Stichprobe (N=7.047), 18 bis 79-Jährige 2008-2011 | 0,3% (95%-KI: 0,2-0,6) | | | |
| Kohortenstudie [68] | Zufallsstichprobe, Kleinstadt in Süddeutschland (N=2.256), Erwachsene 2002 | 0,7% | | | |
| Kohortenstudie [67] | Kohorte aus Patienten von 51 Hausarztpraxen in Nordrhein- Westfalen (N=21.008), 35 Jahre und älter 2012-2013 | 0,52% | | | |
| HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse | | | | | |

Zusammenfassend kann von einer Prävalenz der chronischen HBV-Infektion bei Erwachsenen in Deutschland von derzeit ca. 0,3 bis 0,7% ausgegangen werden. Für die Gruppe der 12- bis 17-Jährigen liegen keine Angaben zur Prävalenz vor.

Geschlechts- und Altersverteilung

Die Prävalenz ist unter Männern deutlich höher: In der DEGS1-Untersuchung liegt sie bei 0,5% (0,2-1,1) gegenüber 0,2% (0,1-0,4) bei Frauen. Wolffram et al. berichten einen Männeranteil von 56% [67]. Eine größere Häufigkeit von männlichen Patienten zeigt sich auch in den Meldedaten des RKI. Von insgesamt 18.304 Meldungen von Fällen entsprechend der Referenzdefinition im Zeitraum von 2001 bis 2016 waren 12.341 Fälle (67,4%) männlichen Patienten zugeordnet und 5.876 Fälle (32,1%) weiblichen (87 unbekannt) (siehe Abbildung 2) [69]. In den Daten des RKI zeigt sich, dass die meisten Referenzfallmeldungen in den Jahren 2001 bis 2016 von Patienten im mittleren Erwachsenenalter (ca. Mitte 20 bis Mitte 50 Jahre alt) stammen. 17.484 (95,5%) der gemeldeten Patienten sind 18 Jahre oder älter, 804 (4,4%) sind Kinder und Jugendliche, davon 608 (3,3%) im Alter von 12 bis 17 Jahren (16 Meldungen ohne Altersangabe) (siehe Abbildung 2) [69].

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

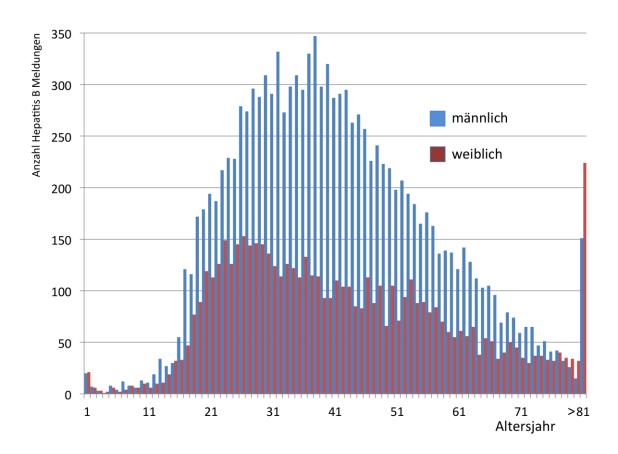


Abbildung 2: RKI Hepatitis-B-Meldungen nach jeweils gültiger Referenzdefinition im Zeitraum 2001 bis 2016 – Alters und Geschlechtsverteilung Quelle der Daten: RKI, 2016 [69]

HBV-Genotypen

Historisch vorherrschend ist in Deutschland, ebenso wie in anderen zentraleuropäischen Ländern, die Infektion mit HBV des Genotyps A [12, 63, 64]. Der klinische Alltag der chronischen Hepatitis B ist jedoch auch in Deutschland zunehmend von der Behandlung von Patienten mit Migrationshintergrund aus hochendemischen Regionen geprägt. So berichten Fischer et al. in ihrer bundesweiten Querschnittsstudie [70] aus 1.535 Patienten mit chronischer HBV-Infektion von 63,1% im Ausland Geborenen. Häufige Herkunftsländer sind dabei die Türkei (22,4%), Staaten der ehemaligen Sowjetunion (11,2%) und Länder Südost-Asiens (10,3%). Bissinger et al. finden in ihrer Kohortenstudie eines deutschen Hepatitis-B-Referenzzentrums sogar 81% ihrer Patienten mit Geburtsort außerhalb Deutschlands, davon 20,5% aus Südeuropa, 20,3% aus dem Mittleren Osten und der Türkei, 15% in Zentralasien, 11,3% aus Osteuropa und Russland und 11,8% aus Ost- bzw. Südost-Asien und Afrika [12]. Entsprechend verändern sich auch die Anteile der verschiedenen prävalenten Genotypen, die im deutschen Versorgungsalltag angetroffen werden und vormals "exotische" Genotypen gewinnen zunehmend an Relevanz. Insgesamt waren in der Kohorte von Bissinger et al. von den bestimmten HBV-Genotypen nur noch 19,9% dem Typ A zuzuordnen. Auf die Genotypen B, C und D entfielen jeweils 2,5%, 6,5% und 68% [12].

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der HBV-Infektion in den kommenden Jahren ist von zwei gegenläufigen Faktoren geprägt und deshalb schwierig vorauszusagen:

Einerseits hat das seit den Neunzigerjahren implementierte Impfprogramm, das sich an alle Kinder und an erwachsene Personen mit erhöhtem Risiko richtet, erste Erfolge gezeigt: Im Zeitraum zwischen den Jahren 2001 und 2009 hat es eine deutliche Abnahme der Erkrankungen gegeben, sowohl die gemeldeten Fallzahlen ([71], Abbildung 3) als auch die in den repräsentativen Screening-Untersuchungen berichteten Werte betreffend [66]. Andererseits muss mit einer erhöhten Zuwanderung aus Regionen mit hoher HBV-Prävalenz und ohne funktionierende Präventionsmaßnahmen möglicherweise mit wieder steigenden Fallzahlen auch in Deutschland gerechnet werden.

Seit 2009 bewegen sich die dem RKI gemeldeten Fallzahlen entsprechend der klinischlabordiagnostischen Falldefinition auf einem stabilen Niveau, rein labordiagnostisch festgestellte Fälle ohne klinische Symptome sind weiter zurückgehend.

Betrachtet man hingegen labordiagnostisch festgestellte Fälle, bei denen keine weiteren Angaben zur klinischen Symptomatik vorliegen, so zeigt sich seit dem Jahr 2013 ein starker Anstieg der Fallzahlen ([71], Abbildung 3). Im Infektionsepidemiologischen Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten des RKI für das Jahr 2015 werden eine Reihe möglicher Gründe für diesen Anstieg diskutiert. Einerseits könnte mit dem Wechsel der Referenzdefinition im Jahr 2015 von klinisch-labordiagnostisch auf nur labordiagnostisch eine allgemeine Zunahme des Testens verbunden gewesen sein. Auch wurde der Wechsel nicht in allen Bundesländern zum gleichen Zeitpunkt umgesetzt und könnte so die Ergebnisse verzerrt haben. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die starke Zunahme der Zuwanderung und das vermehrte Testen von Flüchtlingen aus Regionen mit hoher Inzidenz seit 2013. Dabei bleibt allerdings unklar, inwieweit die hohen Zahlen die tatsächliche Situation korrekt widerspiegeln. Möglicherweise werden Asylsuchende oft mehrfach getestet und können in diesem Fall aufgrund ihres anfangs wechselnden Wohnsitzes nicht einfach als Doppelmeldungen identifiziert werden [65].

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

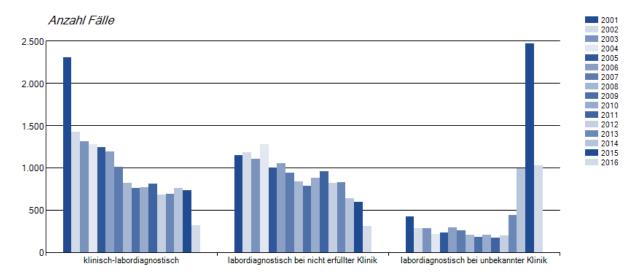


Abbildung 3: Entwicklung der HBV-Meldungen beim RKI nach dem Infektionsschutzgesetz. Daten und Darstellung: RKI, 2016 [71], Datenstand 9. Juli 2016.

In Tabelle 3-5 ist eine lineare Extrapolation der Fallzahlen auf Basis der RKI-Daten aus den Jahren 2008 bis 2015 dargestellt. Demnach lässt sich bei Betrachtung der klinischlabordiagnostischen Falldefinition und der rein labordiagnostisch festgestellten Fälle ohne klinische Symptome ein weiterer Rückgang der Fälle erwarten. Auf eine Extrapolation der labordiagnostischen Fallzahlen mit unbekanntem klinischem Bild wurde aufgrund der unsicheren Datenlage verzichtet.

Tabelle 3-5: Lineare Extrapolation der Fallzahlen bis 2021 auf Basis der Daten des RKI aus den Jahren 2008 bis 2015

| Jahr | klinisch-labordiagnostische Fälle | labordiagnostische Fälle bei nicht erfülltem klinischen Bild | labordiagnostische Fälle bei unbekanntem klinischen Bild |
|------|--------------------------------------|--|---|
| 2008 | 822 | 833 | 204 |
| 2009 | 754 | 785 | 175 |
| 2010 | 769 | 877 | 208 |
| 2011 | 809 | 955 | 169 |
| 2012 | 677 | 817 | 192 |
| 2013 | 688 | 823 | 434 |
| 2014 | 755 | 641 | 993 |
| 2015 | 733 | 592 | 2.472 |
| 2016 | 698 | 645 | - |
| 2017 | 686 | 613 | - |
| 2018 | 674 | 581 | - |
| 2019 | 662 | 549 | - |
| 2020 | 650 | 516 | - |
| 2021 | 639 | 484 | - |

-=die Unsicherheit der Datengrundlage lässt eine sinnvolle Extrapolation nicht zu.

Zusammenfassend lässt sich eine stabile bis leicht abnehmende Entwicklung der chronischen HBV-Infektion in Deutschland über die kommenden Jahre erwarten. Sondereffekte durch vorübergehend starke Zuwanderung aus Hochprävalenzregionen können einen kurzfristigen Anstieg verursachen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/

Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) | Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) | | | |
|---|---|--|--|--|--|
| Tenofoviralafenamid | 14.058-44.484 | 12.098-38.283 | | | |
| GKV=Gesetzliche Krankenversicherung | | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Auf Basis der in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Reihenuntersuchungen ist in Deutschland von einer Prävalenz von 0,3-0,7% von chronisch HBV-infizierten erwachsenen Personen auszugehen [66-68]. Da keine Angaben zur Prävalenz der chronischen HBV-Infektion in der Gruppe der 12 bis 17-Jährigen vorliegen, ist eine Alterskorrektur auf die Zielpopulation nicht möglich. Es wird daher die Prävalenz der Erwachsenenpopulation verwendet; eine geringfügige Überschätzung der Patientenzahl ist dadurch möglich. Ausgehend von einer Bevölkerung im Alter über 12 Jahren von 72.779.104 [72] sind zwischen 218.337 und 509.454 Personen chronisch mit infiziert. HBV Da in den repräsentativen Reihenuntersuchungen BGS98 und DEGS1 als Prävalenzkriterium die Kombination von positivem HBsAg und positivem Anti-HBc verwendet wurde und dies auch Patienten in einer späteren Phase einer akuten HBV-Infektion einschließt [66], ist die untere Grenze dieser Spanne sehr wahrscheinlich etwas zu hoch eingeschätzt.

Zur Bestimmung der Anzahl der behandlungsbedürftigen Patienten ist der Anteil der Patienten mit einer Viruslast von über 2.000 IU/mL und mit erhöhten ALT-Werten zu berücksichtigen. Wolffram et al [67] berichten in einer Reihenuntersuchung von 21.008 Personen, dass unter 109 positiv auf HBsAg getesteten Personen 16 Patienten eine HBV-Viruslast (HBV-DNA) von über 2.000 IU/mL zeigten. Dies entspricht einem Anteil von ca. 14,7%. Bezogen auf die Zahl der Patienten mit chronischer Hepatitis B sind dies 32.096-74.890 Patienten. In den Untersuchungen von Wolffram et al. [67] und Fischer et al. [70] betrug der Anteil der Patienten mit ALT-Werten oberhalb der oberen Grenze des Normalwertes 43,8% (unter den Patienten mit HBV-DNA >2.000 IU/mL) bzw. 59,4% (unter allen Patienten mit chronischer Hepatitis B). Die Untergrenze nach Wolffram et al. definiert exakt die Kriterien der behandlungsbedürftigen Patientenpopulation [67], wird aber aufgrund der kleinen Kohorte mit den Werten von Fischer et al. ergänzt [70]. Die Obergrenze nach

Fischer et al. wurde mangels vorliegender Daten in der Publikation nicht auf Patienten mit einer HBV-DNA >2.000 IU/mL bezogen. Wendet man das Kriterium ALT-Wert zur Definition der behandlungsbedürftigen Patientenpopulation auf die im vorherigen Absatz bestimmte Gruppe der HBsAg-positiven Patienten mit einer HBV-DNA-Viruslast von über 2.000 IU/mL an, so kann von einer Zielpopulation für TAF von 14.058-44.484 Patienten ausgegangen werden (siehe Tabelle 3-6 und Tabelle 3-7). Unter der Annahme, dass eine erhöhte HBV-DNA-Viruslast mit erhöhten ALT-Werten positiv korreliert [70], kann davon ausgegangen werden, dass unter den Patienten mit einer HBV-DNA-Viruslast von über 2.000 IU/mL mehr als die verwendete Obergrenze von 59,4% der Patienten erhöhte ALT-Werte aufweisen. Die Obergrenze der Zielpopulation stellt somit wahrscheinlich eine Unterschätzung dar.

Aktuelle Zahlen aus dem Versorgungsalltag unterstützen die angewandte Abschätzung: Eine Analyse von Abrechnungsdaten im Bereich Hepatitis B zeigt im Berechnungsjahr von März 2015 bis Februar 2016 einen hochgerechneten Verbrauch von antiviralen Arzneimitteln in Deutschland, der 7.475.132 Behandlungstagen entspricht [25]. Bei 365 Behandlungstagen pro Jahr ergibt dies eine Patientenpopulation von ca. 20.480 Patienten. Da sicherlich nicht alle Patienten über das gesamte Jahr in Behandlung waren und sich somit die Behandlungstage auf eine größere Anzahl von Patienten verteilen, stellt dies allerdings ebenfalls eine gewisse, nicht sicher quantifizierbare Unterschätzung dar. Gleichwohl liegt diese Schätzung klar innerhalb der durch die epidemiologischen Kennzahlen ermittelten Spanne der Größe der Zielpopulation.

Schließlich wird aus der Gesamtzielpopulation der Anteil der in der GKV Versicherten bestimmt. Es wurde aus aktuellen Zahlen zum Bevölkerungsstand im Jahr 2015 [72] und den entsprechenden Zahlen der GKV-Versicherten ein GKV-Anteil von ca. 86,06% errechnet [73].

Tabelle 3-7: Herleitung der Größe der Zielpopulation

| Population | Faktor | Patientenzahl | Quelle(n) | |
|--|------------|-----------------|-----------|--|
| Prävalenz chronisch HBV-Infizierte in Deutschland | 0,3-0,7% | 218.337-509.454 | [66-68] | |
| - davon mit HBV- DNA über 2.000 IU/mL | 14,7% | 32.096-74.890 | [67] | |
| - davon mit Transaminase-Wert (ALT) über der oberen Grenze des Normwertes | 43,8-59,4% | 14.058-44.484 | [67, 70] | |
| - davon in der GKV versichert | 86,06% | 12.098-38.283 | [72, 73] | |
| ALT=Alaninaminotransferase, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HBV-DNA=Hepatitis-B-Virus-DNA | | | | |

ALT=Alaninaminotransferase, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HBV-DNA=Hepatitis-B-Virus-DNA, IU=International Unit

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|---|--|---|---------------------------------------|
| Tenofoviralafenamid | Oral antiviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer HBV- Infektion | Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen | 6.478-20.498 |
| Tenofoviralafenamid | Oral antiviral nicht-vorbehandelte jugendliche Patienten (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit chronischer HBV-Infektion | Kein Zusatznutzen | 200-634 |
| Tenofoviralafenamid | Oral antiviral vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer HBV-Infektion | Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen | 5.257-16.636 |
| Tenofoviralafenamid | Oral antiviral vorbehandelte jugendliche Patienten (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit chronischer HBV-Infektion | Kein Zusatznutzen | 163-515 |
| GKV=Gesetzliche Kranken | versicherung, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=H | epatitis-B–Virus | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten in der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ergibt sich aus der Herleitung der Zielpopulation in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4. Das Ausmaß des Zusatznutzens der Patientengruppe ergibt sich aus den in Modul 4 des vorliegenden Dossiers dargestellten Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von TAF der direkt vergleichenden Studien GS-US-320-0108 und GS-US-320-0110 im Vergleich mit TDF.

Ausgehend von der gesamten Zielpopulation (siehe Tabelle 3-6) wurde die Größe der Patientengruppen mit Zusatznutzen bestimmt. Dabei wurde weiter differenziert nach Vortherapie (oral antiviral nicht-vorbehandelt vs. vorbehandelt) und Alter (Erwachsene vs. Jugendliche von 12 bis 17 Jahren).

Alter

Die Größe der gesamten Zielpopulation berechnet sich aus einer Gesamtpopulation der mindestens 12 Jahre alten Bevölkerung von 73.539.827 [72]. Diese setzt sich zusammen aus 68.850.007 Erwachsenen und 4.689.820 12- bis 17-Jährigen. Dies entspricht einem Anteil von ca. 5.7%. Es ist jedoch bekannt, dass die meisten HBV-Neuinfektionen im jungen bis mittleren Erwachsenenalter stattfinden und dass bei Jugendlichen durch HBV-Impfkampagnen ein größerer Infektionsschutz besteht [65, 66]. Deshalb kann bei

Jugendlichen von einer niedrigeren Prävalenz ausgegangen werden. Fischer et al. [70] berichten, dass nur 4,6% der von ihnen identifizierten Fälle chronisch aktiver HBV-Infektion (mit HBV-DNA >2.000 IU/mL) Patienten unter 20 Jahren betrafen, obwohl der Anteil dieser Population in der Gesamtbevölkerung über 18% beträgt [72]. Unter den beim RKI im Zeitraum 2001-2016 eingegangenen Meldungen stellen die Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren nur einen Anteil von 3,3% dar [69] (Abschnitt 3.2.3). Die deutsche Leitlinie spricht von einem Anteil der Kinder und Jugendlichen unter allen HBV-Trägern von nur 2,5% [1]. Würde die Größe der Teilpopulation der Jugendlichen gemäß ihres Anteils in der Gesamtbevölkerung (5,7%) berücksichtigt, so wäre eine Überschätzung dieser Teilpopulation die Folge. Zur Berechnung der Population der Jugendlichen mit chronischer HBV-Infektion wird deshalb von einem Anteil von 3% ausgegangen.

Vortherapie

Die Unterteilung in therapienaive vs. therapieerfahrene Patienten erfolgt auf Basis einer Querschnittstudie von Fischer et al. [70]. Von 1.535 Patienten gelten 652 Patienten als nicht behandlungsbedürftig und bleiben weiterhin unbehandelt. Von den anderen 883 Patienten werden 207 ohne Umstellung weiterbehandelt, 189 werden auf ein neues antivirales Arzneimittel umgestellt und 487 nehmen neu eine Behandlung auf. Daraus ergibt sich ein Verhältnis von 55,2% therapienaiven zu 44,8% therapieerfahrenen Patienten (siehe Tabelle 3-9). Der Begriff "therapienaiv/therapieerfahren" unterscheidet - im Gegensatz zu den Leitlinien und Fachinformationen [3, 19] – nicht nach einer Vorbehandlung mit Nukleos(t)id-Analoga vs. einer Vorbehandlung mit (PEG-)IFN. Aus medizinischer Sicht ist jedoch gerade die Vorbehandlung mit Nukleos(t)id-Analoga für die weitere Therapieauswahl, z. B. aufgrund von Resistenzbildung, von entscheidender Bedeutung [1, 3, 6, 7]. Da der aktuelle Anteil der mit (PEG-)IFN vorbehandelten Patienten in Deutschland mit 0,2% [25] vernachlässigbar ist, kann man jedoch davon ausgehen, dass der Anteil der therapieerfahrenen Patienten nahezu dem Anteil der oral antiviral vorbehandelten Patienten entspricht. Gleiches gilt für therapienaive Patienten und oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten. Da bei der Bezeichnung orale antivirale Vorbehandlung ein Ausschluss der (PEG-)IFN-Vortherapie (subkutane Anwendung) erfolgen müsste, wird der in Tabelle 3-8 dargestellte Anteil der oral antiviral vorbehandelten Patienten minimal überschätzt, wogegen der Anteil der oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten durch den fehlenden Einschluss der (PEG-)IFN-Vortherapie minimal unterschätzt wird.

Die errechnete Verteilung von 55,2% zu 44,8% wird auf die errechnete Zielpopulation (siehe Tabelle 3-7) übertragen, und im Anschluss jeweils nach Alter (Erwachsene/Jugendliche von 12 bis 17 Jahren auf Grundlage des Statistischen Bundesamts) aufgeteilt. Die daraus abgeleiteten vier Teilpopulationen sind in Tabelle 3-8 dargestellt. Für die Gruppe der Jugendlichen (von 12-17 Jahren) kann allerdings von einem höheren Anteil oral antiviral nicht-vorbehandelter, chronisch an Hepatitis B erkrankter Patienten ausgegangen werden. Im Jahr 2012 wurde mit TDF das erste Arzneimittel zur Behandlung der HBV bei Jugendlichen zugelassen [20]. Vorherige Behandlungen waren "off-label".

Tabelle 3-9: Berechnungsfaktoren und Patientenzahlen für Patientengruppen mit Zusatznutzen

| Vorbehandlung | Alter |
|---------------------------------------|----------------------------------|
| Therapienaiv (55,2%) 6.678-21.132 | Erwachsene (97%) 6.478-20.498 |
| | Jugendliche (3%) 200-634 |
| Therapieerfahren (44,8%) 5.420-17.151 | Erwachsene (97%) 5.257-16.636 |
| | Jugendliche (3%) 163-515 |

Behandlungsstatus nach Fischer et al. (2012) [70]; Anzahl und Verteilung von Jugendlichen und Erwachsenen: Schätzung auf Basis der Meldungen des RKI und der Angaben der deutschen Leitlinie [1, 69], bezogen auf die in Tabelle 3-7 errechnete Zielpopulation, die in der gesetzlichen Krankversicherung versichert ist.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Erstellung des Abschnitts 3.2 wurde die deutsche S3-Leitlinie verwendet. Zusätzlich wurden die Inhalte mit den Leitlinien der WHO, der EASL und der AASLD abgeglichen. Des Weiteren wurde auf die in den Leitlinien erwähnten Quellen zurückgegriffen. Darüber hinaus wurden zur Beschreibung der Erkrankung sowie des therapeutischen Bedarfs Übersichts- und

Originalartikel mittels orientierender Recherchen gesucht. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

Für Angaben zu den aufgeführten Wirkstoffen wurden die Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe verwendet und davon ausgehend in den medizinischen Datenbanken verfügbare Originalarbeiten und Übersichtsartikel in orientierenden Recherchen gesucht. Zusätzlich wurden pharmakologische und medizinische Fachbücher herangezogen. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

Zur Beschreibung der Epidemiologie der chronischen Hepatitis B und zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation wurde nach für Deutschland relevanten Datenquellen in medizinischen Datenbanken und auf den Internetseiten des RKI gesucht. Eine orientierende Recherche wurde über die Medline Datenbank auf http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed unter Verwendung der Begriffe "hepatitis B", "HBV" und "prevalence" und "germany" bzw. "hepatitis B", "HBV" und "incidence" und "germany" im Juni 2016 durchgeführt.

Zur Ableitung der Größe der Zielpopulation wurde auf in der Medline-Recherche identifizierte Publikationen, öffentlich verfügbare Meldedaten des RKI, des Statistischen Bundesamtes und des Bundesgesundheitsministeriums zurückgegriffen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] 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.
- Yuen MF, Ahn SH, Chen DS, Chen PJ, Dusheiko GM, Hou JL, et al. Chronic Hepatitis B Virus Infection: Disease Revisit and Management Recommendations. Journal of clinical gastroenterology. 2016 Apr;50(4):286-94.
- [3] European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. Journal of hepatology. 2012 Jul;57(1):167-85.
- [4] Robert-Koch-Institut. RKI Ratgeber für Ärzte. Hepatitis B und D. Stand 20.05.2016. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisB.ht ml#doc2390050bodyText12 (aufgerufen am: 19.07.2016).
- [5] Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin. 20. Juli 2015. Nr. 29. URL https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/29_15.pdf?_blob=publicationFile (aufgerufen am: 06.10.2016).
- [6] Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology. 2016 Jan;63(1):261-83.

- [7] World Health Organization (WHO). Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. 2015.
- [8] Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Messous D, Myers RP, Thabut D, et al. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. Comparative hepatology. 2004 Sep 23;3(1):8.
- [9] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. The New England journal of medicine. 2004 Mar 11;350(11):1118-29.
- [10] McMahon BJ. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B. Hepatology international. 2009 Jun;3(2):334-42.
- [11] Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. World journal of gastroenterology. 2014 May 14;20(18):5427-34.
- [12] Bissinger AL, Fehrle C, Werner CR, Lauer UM, Malek NP, Berg CP. Epidemiology and Genotyping of Patients with Chronic Hepatitis B: Genotype Shifting Observed in Patients from Central Europe. Polish journal of microbiology / Polskie Towarzystwo Mikrobiologow = The Polish Society of Microbiologists. 2015;64(1):15-21.
- [13] Erhardt A, Blondin D, Hauck K, Sagir A, Kohnle T, Heintges T, et al. Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. Gut. 2005 Jul;54(7):1009-13.
- [14] Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). Journal of hepatology. 2012 Sep;57(3):675-88.
- [15] Ferrarese A, Zanetto A, Gambato M, Bortoluzzi I, Nadal E, Germani G, et al. Liver transplantation for viral hepatitis in 2015. World journal of gastroenterology. 2016 Jan 28;22(4):1570-81.
- [16] Akamatsu N, Sugawara Y. Primary biliary cirrhosis and liver transplantation. Intractable & rare diseases research. 2012 May;1(2):66-80.
- [17] Lampertico P, Chan HL, Janssen HL, Strasser SI, Schindler R, Berg T. Review article: long-term safety of nucleoside and nucleotide analogues in HBV-monoinfected patients. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2016 Jul;44(1):16-34.
- [18] Bedre RH, Raj U, Misra SP, Varadwaj PK. Antiviral therapy with nucleotide/nucleoside analogues in chronic hepatitis B: A meta-analysis of prospective randomized trials. Indian journal of gastroenterology: official journal of the Indian Society of Gastroenterology. 2016 Mar;35(2):75-82.
- [19] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation. Baraclude® 0,5 mg/1 mg Filmtabletten. Stand: April 2016.
- [20] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation. Viread® 245 mg Filmtabletten. Stand: September 2016.
- [21] Liaw YF. Impact of therapy on the long-term outcome of chronic hepatitis B. Clinics in liver disease. 2013 Aug;17(3):413-23.
- [22] Petersen J, Dandri M. Optimal therapy for chronic hepatitis B: hepatitis B virus combination therapy? Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2015 Jan;35 Suppl 1:114-20.
- [23] Sundaram V, Kowdley K. Management of chronic hepatitis B infection. Bmj. 2015;351:h4263.
- [24] Chen TM, Chang CC, Huang PT, Wen CF, Lin CC. Performance of risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B) score in classifying treatment eligibility under 2012 Asian Pacific Association for the Study of the Liver

- (APASL) guideline for chronic hepatitis B patients. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2013 Jan;37(2):243-51.
- [25] IMS Health GmbH. IMS Pharmascope HBV Market 02/2016. 2016.
- [26] Zoulim F, Durantel D. Antiviral therapies and prospects for a cure of chronic hepatitis B. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2015 Apr;5(4).
- [27] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation. Baraclude® 0,05 mg/ml Lösung. Stand: April 2016.
- [28] Müller C. Therapie der chronischen Hepatitis B: Resistenzmechanismen gegen Hemmer der HBV-Polymerase. J Gastroenterol Hepatol Erkr. 2009;7(4):7-10.
- [29] Hwang JA, Kim KB, Yang MJ, Lim SG, Hwang JC, Cheong JY, et al. Impact of prior lamivudine use on the antiviral efficacy and development of resistance to entecavir in chronic hepatitis B patients. Clinical and molecular hepatology. 2015 Jun;21(2):131-40.
- [30] Hermans LE, Svicher V, Pas SD, Salpini R, Alvarez M, Ben Ari Z, et al. Combined Analysis of the Prevalence of Drug-Resistant Hepatitis B Virus in Antiviral Therapy-Experienced Patients in Europe (CAPRE). The Journal of infectious diseases. 2016 Jan 1;213(1):39-48.
- [31] European Medicines Agency. EPAR summary for the public. Zeffix. Lamivudin. EMA/342742/2016 EMEA/H/C/000242. 2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-
 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-
 summary_for_the_public/human/000242/WC500048381.pdf (aufgerufen am: 22.08.2016).
- [32] Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. The New England journal of medicine. 2006 Mar 9;354(10):1001-10.
- [33] Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. The New England journal of medicine. 1999 Oct 21;341(17):1256-63.
- [34] Hashimoto Y, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, et al. Clinical and virological effects of long-term (over 5 years) lamivudine therapy. Journal of medical virology. 2010 Apr;82(4):684-91.
- [35] Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. The New England journal of medicine. 1998 Jul 9;339(2):61-8.
- [36] Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. The New England journal of medicine. 2007 Dec 20;357(25):2576-88.
- [37] Liaw YF, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. Gastroenterology. 2000 Jul;119(1):172-80.
- [38] Yuen MF, Seto WK, Chow DH, Tsui K, Wong DK, Ngai VW, et al. Long-term lamivudine therapy reduces the risk of long-term complications of chronic hepatitis B infection even in patients without advanced disease. Antiviral therapy. 2007;12(8):1295-303.
- [39] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. Gastroenterology. 2006 Dec;131(6):1743-51.

- [40] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. The New England journal of medicine. 2003 Feb 27;348(9):800-7.
- [41] Lee JM, Park JY, Kim DY, Nguyen T, Hong SP, Kim SO, et al. Long-term adefovir dipivoxil monotherapy for up to 5 years in lamivudine-resistant chronic hepatitis B. Antiviral therapy. 2010;15(2):235-41.
- [42] Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. The New England journal of medicine. 2003 Feb 27;348(9):808-16.
- [43] Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. The New England journal of medicine. 2008 Dec 4;359(23):2442-55.
- [44] Chang TT, Chao YC, Gorbakov VV, Han KH, Gish RG, de Man R, et al. Results of up to 2 years of entecavir vs lamivudine therapy in nucleoside-naive HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. Journal of viral hepatitis. 2009 Nov;16(11):784-9.
- [45] Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, Lee SS, Coelho HS, Carrilho FJ, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. Hepatology. 2010 Feb;51(2):422-30.
- [46] Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. The New England journal of medicine. 2006 Mar 9;354(10):1011-20.
- [47] Lampertico P, Vigano M, Facchetti F. Effectiveness of Entecavir for nuc-naive, HBeAg-negative chronic hepatitis B patients in clinical practice: A two-year multicenter cohort study in 311 patients. Journal of hepatology. 2010;52:S389.
- [48] Reijnders JG, Deterding K, Petersen J, Zoulim F, Santantonio T, Buti M, et al. Antiviral effect of entecavir in chronic hepatitis B: influence of prior exposure to nucleos(t)ide analogues. Journal of hepatology. 2010 Apr;52(4):493-500.
- [49] Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naive patients is rare through 5 years of therapy. Hepatology. 2009 May;49(5):1503-14.
- [50] Lai CL, Leung N, Teo EK, Tong M, Wong F, Hann HW, et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigenpositive chronic hepatitis B. Gastroenterology. 2005 Aug;129(2):528-36.
- [51] Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine Is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology. 2009 Feb;136(2):486-95.
- [52] Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. Gastroenterology. 2011 Jan;140(1):132-43.
- [53] van Bömmel F, de Man RA, Wedemeyer H, Deterding K, Petersen J, Buggisch P, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. Hepatology. 2010 Jan;51(1):73-80.
- [54] Agarwal K, Fung SK, Nguyen TT, Cheng W, Sicard E, Ryder SD, et al. Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection. Journal of hepatology. 2015 Mar;62(3):533-40.

- [55] (dagnä) DAnÄidVH-IeV. Schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Genvoya® (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid) am 22.04.2016.
- [56] Lee WA, He GX, Eisenberg E, Cihlar T, Swaminathan S, Mulato A, et al. Selective intracellular activation of a novel prodrug of the human immunodeficiency virus reverse transcriptase inhibitor tenofovir leads to preferential distribution and accumulation in lymphatic tissue. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2005 May;49(5):1898-906.
- [57] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Vemlidy® 25 mg Filmtabletten (Tenofoviralafenamid). Stand der Information: Januar 2017.
- [58] Gilead Sciences Inc. Tenofovir Alafenamide (TAF) Week 72 Data Summary for Studies GS-US-320-0108 and GS-US-320-0110. 2016.
- [59] World Health Organization (WHO). Hepatitis B. Fact sheet N°204. Letztes Update: Juli 2015. URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/ (aufgerufen am: 22.04.2016).
- [60] Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine. 2012 Mar 9;30(12):2212-9.
- [61] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012 Dec 15;380(9859):2095-128.
- [62] Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung. Strategie zur Eindämmung von HIV, Hepatitis B und C und anderen sexuell übertragbaren Infektionen Bis 2030. Stand: 06. April 2016.
- [63] Norder H, Courouce AM, Coursaget P, Echevarria JM, Lee SD, Mushahwar IK, et al. Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes, and HBsAg subtypes. Intervirology. 2004;47(6):289-309.
- [64] Schaefer S. Hepatitis B virus: significance of genotypes. Journal of viral hepatitis. 2005 Mar;12(2):111-24.
- [65] Robert-Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2015. 2016.
- [66] Poethko-Muller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS, et al. [Epidemiology of hepatitis A, B, and C among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. 2013 May;56(5-6):707-15.
- [67] Wolffram I, Petroff D, Batz 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. Journal of hepatology. 2015 Jun;62(6):1256-64.
- [68] Huetter ML, Fuchs M, Hanle MM, Mason RA, Akinli AS, Imhof A, et al. Prevalence of risk factors for liver disease in a random population sample in southern Germany. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2014 Jun;52(6):558-63.
- [69] Robert-Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0 HBV nach Alter und Geschlecht 2001 bis 2016. 2016.
- [70] Fischer C, Mauss S, Zehnter E, Bokemeyer B, Heyne R, Huppe D. [Epidemiology and clinical characteristics of patients with chronic hepatitis B (CHB) in Germany results

- of a nationwide cross-sectional study]. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2012 Jan;50(1):22-9.
- [71] Robert-Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0 HBV nach Jahr und Falldefinition 2001 bis 2015 Extrapolation bis 2021. 2016.
- [72] Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes. 2017.
- [73] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Kennzahlen und Faustformeln 2016.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, so dass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage pro Jahr an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) | | |
|--|--|--|--|---|--|--|
| Oral antiviral nicht-vorb | ehandelte Erwachsene | | | | | |
| Zu bewertendes Arzneimit | ttel: | | | | | |
| Tenofoviralafenamid | Oral antiviral nicht- vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich | 365 | 365 Tage/Jahr | | |
| Zweckmäßige Vergleichst | herapien: | | | | | |
| Tenofovirdisoproxil | Oral antiviral nicht- vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich | 365 | 365 Tage/Jahr | | |
| Entecavir | Oral antiviral nicht- vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich | 365 | 365 Tage/Jahr | | |
| PEG-Interferon-alfa-2a | Oral antiviral nicht- vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | 1 Injektion pro Woche | max. 48 Behandlungen | 1 Tag/Woche, max. 48 Tage/Jahr | | |
| Interferon-alfa-2a | Oral antiviral nicht- vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | 3 Injektionen pro Woche | max. 48 bis 72 Behandlungen | 3 Tage/Woche, max. 48-72 Tage/Jahr | | |
| Oral antiviral nicht-vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahre, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) | | | | | | |
| Zu bewertendes Arzneimit | ttel: | | | | | |
| Tenofoviralafenamid | Oral antiviral nicht- vorbehandelte Jugendliche mit chronischer HBV- Infektion | oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich | 365 | 365 Tage/Jahr | | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|---|---|--|--|---|
| Zweckmäßige Vergleichst | herapien: | | | |
| Tenofovirdisoproxil | Oral antiviral nicht- vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich | 365 | 365 Tage/Jahr |
| Entecavir | Oral antiviral nicht- vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich | 365 | 365 Tage/Jahr |
| Oral antiviral vorbehand | lelte Erwachsene | | | |
| Zu bewertendes Arzneimi | ttel: | T | | |
| Tenofoviralafenamid | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich | 365 | 365 Tage/Jahr |
| Zweckmäßige Vergleichst | herapien (Behandlungsopt | tionen für eine individue | lle antivirale Ther | apie): |
| Tenofovirdisoproxil | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich | 365 | 365 Tage/Jahr |
| Entecavir | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich | 365 | 365 Tage/Jahr |
| Adefovir | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich | 365 | 365 Tage/Jahr |
| Telbivudin | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich | 365 | 365 Tage/Jahr |
| Lamivudin | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich | 365 | 365 Tage/Jahr |

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|---|---|--|--|---|
| PEG-Interferon-alfa-2a | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | 1 Injektion pro Woche | max. 48 Behandlungen | 1 Tag/Woche, max. 48 Tage/Jahr |
| Interferon-alfa-2a | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | 3 Injektionen pro Woche | max. 48 bis 72 Behandlungen | 3 Tage/Woche, max. 48-72 Tage/Jahr |
| Interferon-alfa-2b | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | 1 Injektion jeden zweiten Tag | max. 61 bis 91 Behandlungen | 2-3 Tage/Woche, max. 61-91 Tage/Jahr |
| Oral antiviral vorbehand 35 kg) | delte Jugendliche (ab 12 | Z Jahren, mit einem Kör | pergewicht von n | nindestens |
| Zu bewertendes Arzneimi | ttel: | | | |
| Tenofoviralafenamid | Oral antiviral vorbehandelte Jugendliche mit chronischer HBV- Infektion | oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich | 365 | 365 Tage/Jahr |
| Zweckmäßige Vergleichst | herapie: | | | |
| Tenofovirdisoproxil | Oral antiviral vorbehandelte Jugendliche mit chronischer HBV- Infektion | oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich | 365 | 365 Tage/Jahr |

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

TAF, TDF, ETV, ADV, LdT und LAM werden oral als Tablette einmal täglich eingenommen. Die Behandlung ist kontinuierlich und potentiell unbegrenzt [1-6].

PEG-IFN-alfa-2a wird einmal pro Woche injiziert. Die Behandlung ist begrenzt auf eine Dauer von maximal 48 Wochen [7].

IFN-alfa-2a wird dreimal pro Woche injiziert. Die Behandlung ist begrenzt auf eine Dauer von maximal vier bis sechs Monaten [8].

IFN-alfa-2b wird alle zwei Tage injiziert. Die Behandlung ist begrenzt auf eine Dauer von maximal vier bis sechs Monaten [9].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|---|---|---|--|
| Oral antiviral nicht-vorbehan | delte Erwachsene | | |
| Zu bewertendes Arzneimittel: | | | |
| Tenofoviralafenamid | Oral antiviral nicht- vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich | 365 |
| Zweckmäßige Vergleichstherap | ien: | | |
| Tenofovirdisoproxil | Oral antiviral nicht- vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich | 365 |
| Entecavir | Oral antiviral nicht- vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich | 365 |
| PEG-Interferon-alfa-2a | Oral antiviral nicht- vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | 1 Injektion pro Woche | max. 48 |
| Interferon-alfa-2a | Oral antiviral nicht- vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | 3 Injektionen pro Woche | max. 48 bis 72 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|---|--|---|--|
| Oral antiviral nicht-vorbehar mindestens 35 kg) | ndelte Jugendliche (ab 12 Ja | hren, mit einem Körper | gewicht von |
| Zu bewertendes Arzneimittel: | | | |
| Tenofoviralafenamid | Oral antiviral nicht- vorbehandelte Jugendliche mit chronischer HBV- Infektion | oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich | 365 |
| Zweckmäßige Vergleichstherap | oien: | | |
| Tenofovirdisoproxil | Oral antiviral nicht- vorbehandelte Jugendliche mit chronischer HBV- Infektion | oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich | 365 |
| Entecavir | Oral antiviral nicht- vorbehandelte Jugendliche mit chronischer HBV- Infektion | oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich | 365 |
| Oral antiviral vorbehandelte | Erwachsene | | |
| Zu bewertendes Arzneimittel: | | | |
| Tenofoviralafenamid | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich | 365 |
| Zweckmäßige Vergleichstherap | oien (Behandlungsoptionen fü | ir eine individuelle antivi | rale Therapie): |
| Tenofovirdisoproxil | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich | 365 |
| Entecavir | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich | 365 |
| Adefovir | Oral antiviral vorbehandelte mit chronischer HBV- Infektion | oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich | 365 |

| Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|---|--|---|
| Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich | 365 |
| Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich | 365 |
| Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | 1 Injektion pro Woche | max. 48 |
| Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | 3 Injektionen pro Woche | max. 48 bis 72 |
| Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | 1 Injektion jeden zweiten Tag | max. 61 bis 91 |
| Jugendliche (ab 12 Jahren | , mit einem Körpergewic | ht von mindestens |
| | | |
| Oral antiviral vorbehandelte Jugendliche mit chronischer HBV- Infektion | oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich | 365 |
| ien: | | |
| Oral antiviral vorbehandelte Jugendliche mit chronischer HBV- Infektion | oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich | 365 |
| | Population bzw. Patientengruppe Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion Jugendliche (ab 12 Jahren Oral antiviral vorbehandelte Jugendliche mit chronischer HBV- Infektion ien: Oral antiviral vorbehandelte Jugendliche mit chronischer HBV- Infektion | Population bzw. Patientengruppe Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV-Infektion Oral antiviral vorbehandelte Iugendliche (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewichten ichronischer HBV-Infektion oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich täglich, kontinuierlich täglich, kontinuierlich täglich, kontinuierlich täglich, kontinuierlich |

gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresdurchschnitts- verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|---|---|--|---|--|
| Oral antiviral nicht-v | orbehandelte Erwach | sene | | |
| Zu bewertendes Arzne | imittel: | | | |
| Tenofoviralafenamid | Oral antiviral nicht-vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV-Infektion | 365 | 25 mg | 9,125 g (DDD liegt noch nicht vor) |
| Zweckmäßige Vergleich | chstherapien: | | | |
| Tenofovirdisoproxil | Oral antiviral nicht- vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | 365 | 245 mg | 89,425 g (DDD: 245 mg) |
| Entecavir | Oral antiviral nicht- vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | 365 | 0,5 – 1 mg | 182,5 – 365 mg (DDD: 0,5 mg) |
| PEG-Interferon-alfa- 2a | Oral antiviral nicht- vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | 48 | 180 μg | 8,64 mg (DDD: 26 μg) |
| Interferon-alfa-2a | Oral antiviral nicht- vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | max. 48 bis 72 | 6 bis 12 Mio. IE ^a | 288 bis 864 Mio. IE ^a (DDD: 2 Mio. IE) |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresdurchschnitts- verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|---|--|--|---|---|
| Oral antiviral nicht-v 35 kg) | orbehandelte Jugendl | iche (ab 12 Jahre | e, mit einem Kö | orpergewicht von mindestens |
| Zu bewertendes Arzne | imittel: | | | |
| Tenofoviralafenamid | Oral antiviral nicht-vorbehandelte Jugendliche mit chronischer HBV-Infektion | 365 | 25 mg | 9,125 g (DDD liegt noch nicht vor) |
| Zweckmäßige Vergleich | chstherapien: | | | |
| Tenofovirdisoproxil | Oral antiviral nicht-vorbehandelte Jugendliche mit chronischer HBV-Infektion | 365 | 245 mg | 89,425 g (DDD: 245 mg) |
| Entecavir | Oral antiviral nicht-vorbehandelte Jugendliche mit chronischer HBV-Infektion | 365 | 0,5 mg | 182,5 mg (DDD: 0,5 mg) |
| Oral antiviral vorbeh | andelte Erwachsene | | | |
| Zu bewertendes Arzne | imittel: | | | |
| Tenofoviralafenamid | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | 365 | 25 mg | 9,125 g (DDD liegt noch nicht vor) |
| Zweckmäßige Vergleich | chstherapien (Behandlu | ngsoptionen für ei | ne individuelle | antivirale Therapie): |
| Tenofovirdisoproxil | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | 365 | 245 mg | 89,425 g (DDD: 245 mg) |
| Entecavir | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | 365 | 0,5 – 1 mg | 182,5 – 365 mg (DDD: 0,5 mg) |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresdurchschnitts- verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) | | |
|---|---|--|---|--|--|--|
| Adefovir | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | 365 | 10 mg | 3,65 g (DDD: 10 mg) | | |
| Telbivudin | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | 365 | 600 mg | 219 g (DDD: 600 mg) | | |
| Lamivudin | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | 365 | 100 mg | 36,5 g (DDD: 300 mg) | | |
| PEG-Interferon-alfa- 2a | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | 48 | 180 μg | 8,64 mg (DDD: 26 μg) | | |
| Interferon-alfa-2a | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | max. 48 bis 72 | 6 bis 12 Mio IE ^a | 288 bis 864 Mio IE ^a (DDD: 2 Mio IE) | | |
| Interferon-alfa-2b | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | 61 bis 91 | 5 bis 10 Mio. IE ^a | 336 bis 936 Mio. IE ^a (DDD: 2 Mio IE) | | |
| 35 kg) | Oral antiviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) | | | | | |
| Zu bewertendes Arzne | imittel: | | T | | | |
| Tenofoviralafenamid | Oral antiviral vorbehandelte Jugendliche mit chronischer HBV- Infektion | 365 | 25 mg | 9,125 g (DDD liegt noch nicht vor) | | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresdurchschnitts- verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|---|---|--|---|--|
| Zweckmäßige Vergleich | chstherapie: | | | |
| Tenofovirdisoproxil | Oral antiviral vorbehandelte Jugendliche mit chronischer HBV- Infektion | 365 | 245 mg | 89,425 g (DDD: 245 mg) |

a:Der Verbrauch pro Gabe wird unter Berücksichtigung der jeweils wirtschaftlichsten Packungsgröße dargestellt, ein möglicher Verwurf wird dahingehend berücksichtigt. Eine Übersicht über die zu Grunde gelegten Packungsgrößen sind in Tabelle 3-13 und Tabelle 3-14 für die Arzneimittel, bei denen ein Verwurf entsteht, dargestellt.

DDD=tägliche Erhaltungsdosis, IE=Internationale Einheiten

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die angegeben Dosen entsprechen den in den jeweiligen Fachinformationen vorgesehenen Dosierungen. Die oralen antiviralen Nukleos(t)id-Analoga werden täglich über das ganze Jahr eingenommen. Die Einzeldosen entsprechen somit der täglichen Erhaltungsdosis (DDD). Die Erhaltungsdosis der (PEG-)IFN wurde der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2016 entnommen [10].

ETV liegt in der Dosierung 0,5 mg und 1 mg vor. ETV soll bei Patienten mit nachgewiesener LAM-Resistenz und bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung in Tagesdosen von 1 mg eingesetzt werden [1].

PEG-IFN-alfa-2a wird einmal pro Woche in einer Einzeldosis von 180 μg injiziert. Dies entspricht einer DDD von 26 μg .

IFN-alfa-2a wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis B laut Fachinformation dreimal pro Woche in einer Einzeldosis von 2,5 bis 5 Mio. Internationalen Einheiten (IE) pro Quadratmeter Körperoberfläche injiziert. Bei einer durchschnittlichen Körpergröße von 172 cm und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg [11] und daraus folgend einer durchschnittlichen Körperoberfläche von ca. 1,9 m² ergibt dies Einzeldosen von 4,75 bis 9,5 Mio. IE. IFN-alfa-2a liegt als Fertigarzneimittel in Einmalspritzen zu 3, 4, 5, 6 und 9 Mio. IE vor. Zur Darstellung der Einzeldosen wird von einer Einmalspritze zu 6 Mio. IE für die untere Grenze und von 12 Mio. IE für die obere Grenze ausgegangen. Der entsprechende

Verwurf ist in Tabelle 3-13 dargestellt. Die günstigste Kombination von 12 Mio. IE ist eine Einmalspritze zu 9 Mio. IE kombiniert mit einer Einmalspritze zu 3 Mio. IE. Die Wahl der Packungsgröße (N2 oder N3) hat keinen Einfluss auf den Verwurf. Die jeweils günstigste Kombination verschiedener Packungsgrößen wurde verwendet. Die Behandlung ist begrenzt auf eine Dauer von maximal vier bis sechs Monaten [8]. Die hinterlegte DDD beträgt 2 Mio. IE.

IFN-alfa-2b wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis B laut Fachinformation alle zwei Tage in einer Einzeldosis von 5 bis 10 Mio. IE injiziert. Es stehen Mehrfachdosierungspens mit 18, 30 und 60 Mio. IE zur Verfügung. Die jeweils günstigste Kombination inklusive Verwurf wurde zur Berechnung des Verbrauchs zugrunde gelegt (siehe Tabelle 3-14). Die Behandlung ist begrenzt auf eine Dauer von maximal vier bis sechs Monaten [9]. Die hinterlegte DDD beträgt 2 Mio. IE.

Tabelle 3-13: Verbrauchsberechnung pro Patient bei der Therapie mit Interferon-alfa-2a

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Exakter Verbrauch pro Gabe (Mio. IE) | Verfügbare Packungsgrößen (Mio. IE) | | Verbrauch pro Gabe mit Verwurf (Mio. IE) | Verbrauch pro Jahr mit Verwurf (Mio. IE) ^a | |
|--|--|---|---|---|---|--|---------|
| zweckmäßige | | | 3 | 6 | 9 | | |
| Vergleichs- therapie) | | | | | | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | | | | | | | |
| Interferon-alfa- | Oral antiviral nicht- vorbehandelte | 4,75 | | 1 | | 6 | 288-432 |
| 2a | Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | 9,5 | 1 | | 1 | 12 | 576-864 |
| Interferon-alfa- | Oral antiviral vorbehandelte | 4,75 | | 1 | | 6 | 288-432 |
| 2a | Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion ^b | 9,5 | 1 | | 1 | 12 | 576-864 |

b: Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie

HBV=Hepatitis-B-Virus, IE=Internationale Einheit

Tabelle 3-14: Verbrauchsberechnung pro Patient bei der Therapie mit Interferon-alfa-2b

| Bezeichnung | Bezeichnung | Exakter | Exakter | Verfi | igbare | | | Verbrauch |
|--------------------|---------------------------------|-----------------------|------------------------------------|-------|--------|------|-------|------------------------|
| der Therapie | der Population | Verbrauch | Verbrauch | Pack | ungsgr | ößen | (Mio. | pro Jahr |
| (zu bewertendes | bzw. Patienten- | pro Gabe (Mio. IE) | pro Jahr (Mio. IE) ^a | IE) | | | | mit Verwurf |
| Arzneimittel, | gruppe | (MIO. IE) | (MIO. IE) | | | | | (Mio. IE) ^a |
| zweckmäßige | | | | 2x | 2x | 2x | 8x | (MIO. IL) |
| Vergleichs- | | | | 18 | 30 | 60 | 60 | |
| therapie) | | | | | | | | |
| , | | | | | | | | |
| Zweckmäßige V | ergleichstherapie: | | | | | | | |
| | Oral antiviral | 5 | 305 | 1 | 1 | 2 | | 336 |
| Interferon- | vorbehandelte Erwachsene mit | 5 | 455 | | | | 1 | 480 |
| alfa-2b | chronischer | 10 | 610 | 1 | | 1 | 1 | 636 |
| | HBV-Infektion ^b | 10 | 910 | | | | 2 | 960 |
| a: 61 bis 91 Behar | ndlungen | 1 | | 1 | | | | |

b: Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) Behandlungsdauer verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

HBV=Hepatitis-B-Virus, IE=Internationale Einheit

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro | | | | |
|---|---|--|--|--|--|--|
| Zu bewertende Therapie: | | | | | | |
| Tenofoviralafenamid (Vemlidy [®]) | 1,564,02 € (90 Filmtabletten à 25 mg, N3) | 1.476,20 € (Rabatte: 1,77 € + 86,05 €) | | | | |
| Vergleichstherapien: | | | | | | |
| Tenofovirdisoproxil (Viread®) | 1.564,02 € (3x30 Filmtabletten à 245 mg, N3) | 1.442,91 € (Rabatte: 1,77 € + 86,05 € + 33,29 €) | | | | |
| Adefovir (Hepsera®) | 2.015,48 € (3x30 Tabletten à 10 mg, N3) | 1.858,61 € (Rabatte: 1,77 € + 111,83 € + 43,27 €) | | | | |
| Entecavir (Baraclude®) | 1.910,58 € (90 Filmtabletten à 0,5 mg, N3) | 1.802,97 € (Rabatte: 1,77 € + 105,84 €) | | | | |
| | 1.958,01 € (90 Filmtabletten à 1 mg, N3) | 1.847,69 € (Rabatte: 1,77 € + 108,55 €) | | | | |
| Telbivudin (Sebivo®) | 1.576,25 € (98 Filmtabletten à 600 mg, N3) | 1.487,73 € (Rabatte: 1,77 € + 86,75 €) | | | | |
| Lamivudin (Lamivudin Teva) | 263,70 € (84 Filmtablette à 100 mg, N3) | 237,49 € (Rabatte: 1,77 € + 11,99 € + 12,45 €) | | | | |
| PEG-Interferon-alfa-2a (Pegasys®) | 3.362,30 € (12 Fertigspritzen/-pens à 180 µg, N3) | 3.052,37 € (Rabatte: 1,77 € + 188,75 € + 119,41 €) | | | | |
| Interferon-alfa-2a (Roferon®-A) | 242,86 € (6 Fertigspritzen à 3 Mio. IE, N2) | 228,25 € (Rabatte: 1,77 € + 12,84 €) | | | | |
| | 1.135,59 € (30 Fertigspritzen à 3 Mio. IE, N3) | 1.071,56 € (Rabatte: 1,77 € + 62,27 €) | | | | |
| | 454,68 € (6 Fertigspritzen à 6 Mio. IE, N2) | 428,34 € (Rabatte: 1,77 € + 24,57 €) | | | | |
| | 2.143,07 € (30 Fertigspritzen à 6 Mio. IE, N3) | 2.022,18 € (Rabatte: 1,77 € + 119,12 | | | | |

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

| | 648,22 € (6 Fertigspritzen à 9 Mio. IE, N2) | €) 611,17 € (Rabatte: 1,77 € + 35,28 €) |
|----------------------------------|--|---|
| | 3.053,65 € (30 Fertigspritzen à 9 Mio. IE, N3) | 2.880,76 (Rabatte: 1,77 € + 171,12 €) |
| Interferon-alfa-2b (IntronA®) | 538,82 € (2 Pens à 18 Mio. IE, N2) | 507,83 € (Rabatte: 1,77 € + 29,22 €) |
| | 866,95 € (2 Pens à 30 Mio. IE, N2) | 817,79 € (Rabatte: 1,77 € + 47,39 €) |
| | 1.619,01 € (2 Pens à 60 Mio. IE, N2) | 1.528,05 € (Rabatte: 1,77 € + 89,19 €) |
| | 6.035,99 € (8 Pens à 60 Mio. IE, N3) | 5.692,78 € (Rabatte: 1,77 € + 341,44 €) |
| IE=Internationale Einheiten; GKV | V=Gesetzliche Krankenversicherung | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Den Kostenberechnungen wurden die in der Lauer-Taxe (Stand vom 15. Januar 2017) ausgewiesenen Apothekenverkaufspreise (AVP) [12] und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a, Abs. 1 und Abs. 3b SGB V wie folgt zugrunde gelegt: Für unterlagengeschützte Präparate wurde ein Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß §130 a SGB V Abs. 1 von 7%, für Generika ein Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß §130 a SGB V Abs. 1 von 6%, sowie gegebenenfalls ein Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß §130 a SGB V Abs. 3b von 10% berücksichtigt. Als Apothekenabschlag wurde 1,77 € pro Packung für alle Arzneimittel eingesetzt. Zusätzlich kann auch ein Preismoratorium nach § 130a, Abs. 3a SGB V enthalten sein.

Es wurden die größten/kostengünstigsten Packungen in den erforderlichen Wirkstärken zur Darstellung der Einzeldosen ausgewählt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen

Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels Vergleichstherapie entsprechend zweckmäßigen Fach-Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr |
|---|---|---|--|--|
| Oral antiviral nicht-v | orbehandelte Erwach | sene | | |
| Zu bewertendes Arznei | mittel: | | | |
| Tenofoviralafenamid | Oral antiviral nicht-vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV-Infektion | keine | keine | keine |
| Zweckmäßige Vergleic | hstherapien: | | | |
| Tenofovirdisoproxil | Oral antiviral nicht- vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | Nierenfunktions- prüfung (Kreatinin- Clearance und Phosphat im Serum) | Kreatinin-Clearance: vor der Behandlung, 2-4 Wochen und 3 Monate nach Behandlungsbeginn, dann alle 3-6 Monate | Erstes Jahr: 5-6x Folgejahr: 2-4x |
| | | | Phosphat im Serum: vor der Behandlung, 2-4 Wochen und 3 Monate nach Behandlungs-beginn, dann alle 3-6 Monate | Erstes Jahr: 4-5x Folgejahr: 2-4x |
| Entecavir | Oral antiviral nicht- vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | keine | keine | keine |
| PEG-Interferon-alfa- 2a | Oral antiviral nicht- vorbehandelte | Schilddrüsen- funktion | Schilddrüsenfunktion (TSH und fT4): vor Therapiebeginn | 1x ^a |
| | Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | Blutwerte | Vollständiger Blutstatus und mikroskopische Differenzierung: vor Therapiebeginn, nach 2 und 4 Wochen, danach alle 4 Wochen | 14x ^a |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr |
|---|--|---|--|--|
| | | Biochemische Tests | Kalium, Calcium, Natrium, Glukose, GOT, GPT, sowie Protein, Bilirubin und Kreatinin im Serum: vor Therapiebeginn, dann alle 4 Wochen | 13x ^a |
| Interferon-alfa-2a | Oral antiviral nicht-vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV-Infektion | keine | keine | keine |
| Oral antiviral nicht-v mindestens 35 kg) | orbehandelte Jugend | liche (ab 12 Jahren, m | it einem Körpergewicht | von |
| Zu bewertendes Arznei | mittel: | | | |
| Tenofoviralafenamid | Oral antiviral nicht-vorbehandelte Jugendliche mit chronischer HBV-Infektion | keine | keine | keine |
| Zweckmäßige Vergleic | hstherapien: | | | |
| Tenofovirdisoproxil | Oral antiviral nicht-vorbehandelte Jugendliche mit chronischer HBV-Infektion | Nierenfunktions- prüfung (Kreatinin- Clearance und Phosphat im Serum) | Kreatinin-Clearance: vor der Behandlung, 2-4 Wochen und 3 Monate nach Behandlungs-beginn, dann alle 3-6 Monate | Erstes Jahr: 5-6x Folgejahr: 2-4x |
| | | | Phosphat im Serum: vor der Behandlung, 2-4 Wochen und 3 Monate nach Behandlungs-beginn, dann alle 3-6 Monate | Erstes Jahr: 4-5x Folgejahr: 2-4x |
| Entecavir | Oral antiviral nicht-vorbehandelte Jugendliche mit chronischer HBV-Infektion | keine | keine | keine |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr |
|---|--|---|---|--|
| Oral antiviral vorbeh | andelte Erwachsene | | | |
| Zu bewertendes Arznei | mittel: | | | |
| Tenofoviralafenamid | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | keine | keine | keine |
| Zweckmäßige Vergleic | hstherapien (Behandlu | ngsoptionen für eine in | dividuelle antivirale The | rapie): |
| Tenofovirdisoproxil | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | Nierenfunktions- prüfung (Kreatinin- Clearance und Phosphat im Serum) | Kreatinin-Clearance: vor der Behandlung, 2-4 Wochen und 3 Monate nach Behandlungs-beginn, dann alle 3-6 Monate | Erstes Jahr: 5-6x Folgejahr: 2-4x |
| | | | Phosphat im Serum: vor der Behandlung, 2-4 Wochen und 3 Monate nach Behandlungs-beginn, dann alle 3-6 Monate | Erstes Jahr: 4-5x Folgejahr: 2-4x |
| Entecavir | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | keine | keine | keine |
| Adefovir | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | Nierenfunktions- prüfung (Kreatinin- Clearance und Phosphat im Serum) | Kreatinin-Clearance: Vor Beginn, im ersten Jahr alle 4 Wochen und dann alle 3 Monate | Erstes Jahr: 14x Folgejahre: 4x |
| | | | Phosphat im Serum: im ersten Jahr alle 4 Wochen und dann alle 3 Monate | Erstes Jahr: 13x Folgejahre: 4x |
| Telbivudin | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | keine | keine | keine |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr |
|---|--|--|---|--|
| Lamivudin | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | keine | keine | keine |
| PEG-Interferon-alfa- 2a | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | Schilddrüsen- funktion | Schilddrüsenfunktion (TSH und fT4): vor Therapiebeginn | 1x ^a |
| | Intextion | Blutwerte | Vollständiger Blutstatus und mikroskopische Differenzierung: vor Therapiebeginn, nach 2 und 4 Wochen, danach alle 4 Wochen | 14x ^a |
| | | Biochemische Tests | Kalium, Calcium, Natrium, Glukose, GOT, GPT, sowie Protein, Bilirubin und Kreatinin im Serum: vor Therapiebeginn, dann alle 4 Wochen | 13x ^a |
| Interferon-alfa-2a | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | keine | keine | keine |
| Interferon-alfa-2b | Oral antiviral vorbehandelte | Augenuntersuchung | Vor Therapiebeginn | 1x |
| | Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | Blutwerte | Vollständiger Blutstatus und mikroskopische Differenzierung: vor Therapiebeginn, dann in der 1., 2., 4., 8., 12. und 16. Woche und danach jeden zweiten Monat | 7-8x ^b |

| | | | pro Jahr | | |
|---|--|--|--|--|--|
| | Biochemische Tests | Kalium, Calcium, Natrium, Glukose, GOT, GPT, Triglyzeride sowie Protein, Bilirubin und Kreatinin im Serum: vor Therapiebeginn, dann in der 1., 2., 4., 8., 12. und 16. Woche und danach jeden zweiten Monat | 7-8x ^b | | |
| Oral antiviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) | | | | | |
| mittel: | | | | | |
| Oral antiviral vorbehandelte Jugendliche mit chronischer HBV- Infektion | keine | keine | keine | | |
| hstherapien: | | | | | |
| Oral antiviral vorbehandelte Jugendliche mit chronischer HBV- Infektion | Nierenfunktions- prüfung (Kreatinin- Clearance und Phosphat im Serum) | Kreatinin-Clearance: vor der Behandlung, 2-4 Wochen und 3 Monate nach Behandlungs-beginn, dann alle 3-6 Monate | Erstes Jahr: 5-6x Folgejahr: 2-4x | | |
| | | Phosphat im Serum: vor der Behandlung, 2-4 Wochen und 3 Monate nach Behandlungs-beginn, dann alle 3-6 Monate | Erstes Jahr: 4-5x Folgejahr: 2-4x | | |
| | oral antiviral vorbehandelte Jugendliche mit chronischer HBV- Infektion hstherapien: Oral antiviral vorbehandelte Jugendliche mit chronischer HBV- | mittel: Oral antiviral vorbehandelte Jugendliche mit chronischer HBV-Infektion hstherapien: Oral antiviral vorbehandelte Jugendliche mit chronischer HBV-Infektion Nierenfunktionsprüfung (Kreatinin-Clearance und Phosphat im | Protein, Bilirubin und Kreatinin im Serum: vor Therapiebeginn, dann in der 1., 2., 4., 8., 12. und 16. Woche und danach jeden zweiten Monat mittel: Oral antiviral vorbehandelte Jugendliche mit chronischer HBV-Infektion | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-16 aufgeführten Leistungen wurden anhand der Angaben der jeweiligen Fachinformation von Viread[®], Hepsera[®], Pegasys[®] und IntronA[®] identifiziert [2, 4, 7, 9].

Zur Überwachung des Krankheitsverlaufs und des Therapieerfolgs werden generell bei der Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis B regelmäßige Bestimmungen der Viruslast und der Transaminasen im Serum erforderlich und sind deshalb, auch wenn in den jeweiligen Fachinformationen gefordert, nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen aufgeführt. Als Ausnahme zählen hier jedoch PEG-IFN-alfa-2a und IFN-alfa-2b, bei denen mehrmalige, im Vergleich zu den anderen aufgeführten Therapien häufigeren Bestimmungen der Transaminasen im Serum erforderlich sind, und daher als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen aufgeführt werden. Bei folgenden Therapien werden darüber hinaus weitere Leistungen regelhaft erforderlich:

<u>TDF</u>: Es wird empfohlen, die Kreatinin-Clearance bei allen Patienten vor Beginn der Therapie mit TDF zu berechnen und die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Phosphat im Serum) bei Patienten ohne Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung nach zwei bis vier Behandlungswochen, nach drei Behandlungsmonaten und danach alle drei bis sechs Monate zu überwachen.

Dies entspricht vier bis fünf Nierenfunktionsbestimmungen (Kreatinin-Clearance und Phosphat im Serum) und einer zusätzlichen Kreatinin-Clearance-Bestimmung im ersten Jahr (somit insgesamt fünf bis sechs) und zwei bis vier Nierenfunktionsbestimmungen in den Folgejahren.

<u>ADV:</u> Es wird empfohlen, bei allen Patienten die Kreatinin-Clearance vor Beginn der Therapie mit ADV zu bestimmen und die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Phosphat im Serum) im ersten Jahr alle vier Wochen und dann alle drei Monate zu überwachen.

Dies entspricht 13 Nierenfunktionsbestimmungen (Kreatinin-Clearance und Phosphat im Serum) im ersten Jahr und einer zusätzlichen Kreatinin-Clearance-Bestimmung im ersten Jahr (somit insgesamt 14) und jeweils vier Nierenfunktionsbestimmungen in den Folgejahren.

PEG-IFN-alfa-2a: Vor Beginn einer Therapie mit PEG-IFN-alfa-2a empfiehlt es sich, bei jedem Patienten die Standardtests für die Blutwerte und die biochemischen Parameter durchzuführen. Hämatologische Tests müssen nach zwei und vier Wochen wiederholt werden, und biochemische Tests müssen nach vier Wochen durchgeführt werden. Im Verlauf der Therapie müssen zusätzliche Tests in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden (einschließlich Blutzuckerkontrolle). Vor Beginn einer Therapie mit Pegasys® müssen die Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)- und die freien Thyroxin (fT4)-Werte bestimmt werden.

Zusätzliche Tests in regelmäßigen Abständen werden alle vier Wochen berechnet. Es werden folgende Test pro Jahr angesetzt: 14-mal Blutwerte (Vollständiger Blutstatus und mikroskopische Differenzierung) 13-mal biochemische Tests (Kalium, Calcium, Natrium, Glukose, AST/GOT, ALT/GPT, sowie Protein, Bilirubin und Kreatinin im Serum) und TSH-und fT4-Bestimmung einmalig, jeweils bezogen auf eine maximale Behandlungsdauer von 48 Wochen.

IFN-alfa-2b: Die üblichen hämatologischen und klinisch-chemischen Blutuntersuchungen (komplettes Blutbild und Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Elektrolyte, Leberenzyme, sowie Protein, Bilirubin und Kreatinin im Serum) sind bei allen Patienten sowohl vor als auch in regelmäßigen Abständen während jeder systemischen Behandlung mit IFN-alfa-2b durchzuführen. Hypertriglyzeridämie und Verschlimmerung einer Hypertriglyzeridämie, die manchmal schwerwiegend war, wurden beobachtet. Daher wird eine Überwachung des Lipidspiegels empfohlen. Während der Behandlung bei Hepatitis B wird empfohlen, diese Untersuchungen in der ersten, zweiten, vierten, achten, zwölften und sechzehnten Woche und danach jeden zweiten Monat während des Behandlungszeitraumes vorzunehmen.

Über Nebenwirkungen am Auge einschließlich Netzhautblutungen, Cotton-Wool-Herde, seröse Netzhautablösung und Verschluss der Netzhautarterien bzw. -venen nach der Behandlung mit alfa-IFN wurde in seltenen Fällen berichtet. Alle Patienten sollten sich zu Beginn der Behandlung einer Augenuntersuchung unterziehen.

Es werden für einen Behandlungszeitraum von vier bis sechs Monaten je sieben bis acht Blutuntersuchungen und biochemische Tests (Vollständiger Blutstatus und mikroskopische Differenzierung, Kalium, Calcium, Natrium, Glukose, GOT, GPT, Triglyzeride sowie Protein, Bilirubin und Kreatinin im Serum) nötig, sowie eine Augenuntersuchung.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich | EBM | Kosten pro Leistung in |
|--|-------|------------------------------|
| notwendigen GKV-Leistung | | Euro |
| Bestimmung Thyreoidea- stimulierendes Hormon (TSH) | 32101 | 3,00 € |
| Bestimmung freies Thyroxin (fT4) | 32320 | 3,70 € |
| Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren | 32122 | 1,10 € |
| Zuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 32121 oder 32122 bei nachfolgender mikroskopischer Differenzierung und Beurteilung aller korpuskulären Bestandteile des gefärbten Blutausstriches | 32123 | 0,40 € |
| Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten: | | |
| Protein | 32056 | 0,25 € |
| Glukose | 32057 | $0,25 \in +0,80 \in a$ |
| Bilirubin | 32058 | 0,25 € |
| Triglyzeride | 32063 | 0,25 € |
| Kreatinin | 32066 | $0,25 \in +0,80 \in a$ |
| Kalium | 32081 | $0,25 \in +0,80 \in a$ |
| Calcium | 32082 | $0,25 \in +0,80 \in a$ |
| Natrium | 32083 | $0,25 \in +0,80 \in a$ |
| Phosphor anorganisch | 32086 | 0,40 € |
| Leberfunktion: | | |
| GOT (ALT) | 32069 | $0,25 \in +0,80 \in a$ |
| GPT (AST) | 32070 | 0,25 € + 0,80 € ^a |
| Kreatinin-Clearance | 32124 | 0,80 € |
| Augenärztliche Grundpauschale | 06211 | 13,37 € |

a: Gemäß EBM-Ziffer 32089 wird bei den Gebührenordnungspositionen 32057, 32064, 32065 oder 32066 oder 32067, 32069, 32070, 32072 oder 32073, 32074, 32081, 32082 und 32083 bei Erbringung mittels trägergebundener (vorportionierter) Reagenzien im Labor innerhalb der eigenen Arztpraxis als Einzelbestimmung(en), je Leistung ein Zuschlag von 0,80 € berechnet.

EBM=Einheitlicher Bewertungsmaßstab

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Einzelkosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ergeben sich aus den im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) hinterlegten Werten (Stand: 1. Quartal 2017) [13].

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-6 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro |
|---|---|---|---|--|
| Oral antiviral nicht-v | | sene | | |
| Zu bewertendes Arznei | mittel: | | 1 | |
| Tenofoviralafenamid | Oral antiviral nicht- vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | keine | 0 | 0 |
| Vergleichstherapien: | | | | |
| Tenofovirdisoproxil | Oral antiviral nicht-vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV-Infektion | Kreatinin-Clearance | Erstes Jahr: 4,00 €-4,80 € Folgejahre: 1,60 €-3,20 € | Erstes Jahr: 25.912 €- 98.390,40 € Folgejahre: 10.364,80 €- 65.593,60 € |
| | | Phosphat im Serum | Erstes Jahr: 1,60 €-2,00 € Folgejahre: 0,80 €-1,60 € | Erstes Jahr: 10.364,80 €- 40.996,00 € Folgejahre: 5.182,40 €- 32.796,80 € |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro |
|---|--|--|---|---|
| Entecavir | Oral antiviral nicht-vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV-Infektion | keine | 0 € | 0 € |
| PEG-Interferon-alfa- 2a | Oral antiviral nicht- | Schilddrüsen-funktion (TSH und fT4) | 6,70 € ^a | 43.402,60 €- 137.336,60 € ^a |
| | vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- | Blutstatus/ Differenzierung | 21,00 € ^a | 136.038,00 €- 430.458,00 € ^a |
| | Infektion | Biochemische Tests (Kalium, Calcium, Natrium, Glukose, GOT, GPT, sowie Protein, Bilirubin und Kreatinin im Serum) | 91,65 € ^a | 593.708,70 €- 1.878.641,70 € ^a |
| Interferon-alfa-2a | Oral antiviral nicht-vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV-Infektion | keine | 0 € | 0 € |
| Oral antiviral nicht-v mindestens 35 kg) | orbehandelte Jugend | liche (ab 12 Jahren, mit e | inem Körpergew | icht von |
| zu bewertendes Arznei | mittel: | | | |
| Tenofoviralafenamid | Oral antiviral nicht-vorbehandelte Jugendliche mit chronischer HBV-Infektion | keine | 0 | 0 |
| Vergleichstherapien: | | | | |
| Tenofovirdisoproxil | Oral antiviral nicht-vorbehandelte Jugendliche mit chronischer HBV-Infektion | Kreatinin-Clearance | Erstes Jahr: 4,00 €-4,80 € Folgejahre: 1,60 €-3,20 € | Erstes Jahr: 800,00 €- 3.043,20 € Folgejahre: 320,00 €- 2.028,80 € |
| | | Phosphat im Serum | Erstes Jahr: 1,60 €-2,00 € | Erstes Jahr: 320,00 €- 1.268,00 € |
| | | | Folgejahre: 0,80 €-1,60 € | Folgejahre: 160,00 €- 1.014,40 € |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro |
|---|--|---|--|---|
| Entecavir | Oral antiviral nicht-vorbehandelte Jugendliche mit chronischer HBV-Infektion | keine | 0 € | 0 € |
| Oral antiviral vorbeh | andelte Erwachsene | | | |
| Zu bewertendes Arznei | mittel (Behandlungsop | tionen für eine individuel | le antivirale Thera | pie): |
| Tenofoviralafenamid | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | keine | 0 € | 0 € |
| Vergleichstherapien: | | | | |
| Tenofovirdisoproxil | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit | Kreatinin-Clearance | Erstes Jahr: 4,00 €-4,80 € | Erstes Jahr: 21.028 €- 79.852,80 € |
| | chronischer HBV- Infektion | | Folgejahre: 1,60 €-3,20 € | Folgejahre: 8.411,20 €- 53.235,20 € |
| | | Phosphat im Serum | Erstes Jahr: 1,60 €-2,00 € | Erstes Jahr: 8.411,20 €- 33.272,00 € |
| | | | Folgejahre: 0,80 €-1,60 € | Folgejahre: 4.205,60 €- 26.617,60 € |
| Entecavir | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | keine | 0 € | 0 € |
| Adefovir | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit | Kreatinin-Clearance | Erstes Jahr: 11,20 € | Erstes Jahr: 58.878,40 €- 186.323,20 € |
| | chronischer HBV- Infektion | | Folgejahre: 3,20 € | Folgejahre: 16.822,40 €- 53.235,20 € |
| | | Phosphat im Serum | Erstes Jahr: 5,20 € | Erstes Jahr: 27.336,40 €- 86.507,20 € |
| | | | Folgejahre: 1,60 € | Folgejahre: 8.411,20 €- 26.617,60 € |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro |
|---|--|--|--|---|
| Telbivudin | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | keine | 0 € | 0 € |
| Lamivudin | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | keine | 0 € | 0 € |
| PEG-Interferon-alfa- 2a | Oral antiviral vorbehandelte | Schilddrüsen-funktion (TSH und fT4) | 6,70€ ^a | 35.221,90 €- 111.461,20 € ^a |
| | Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | Blutstatus/ Differenzierung | 21,00 € ^a | 110.397,00 €- 349.356,00 € ^a |
| | | Biochemische Tests (Kalium, Calcium, Natrium, Glukose, GOT, GPT, sowie Protein, Bilirubin und Kreatinin im Serum) | 91,65 € ^a | 481.804,05 €- 1.524.689,40 € ^a |
| Interferon-alfa-2a | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | keine | 0 € | 0 € |
| Interferon-alfa-2b | Oral antiviral vorbehandelte | Augenuntersuchung | 13,37 € ^b | 70.286,09 €- 222.423,32 € ^b |
| | Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | Blutstatus/ Differenzierung | 10,50 €- 12,00 € ^b | 55.198,50 €- 199.632,00 € ^b |
| | | Biochemische Tests (Kalium, Calcium, Natrium, Glukose, GOT, GPT, sowie Protein, Bilirubin und Kreatinin im Serum) | 49,35 €- 56,40 € ^b | 259.432,95 €- 938.270,40 € ^b |
| | | Triglyzeride | 1,75 €-2,00 € ^b | 9.199,75 €- 33.272,00 € ^b |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro |
|---|---|---|---|---|
| Oral antiviral vorbeh 35 kg) | andelte Jugendliche | (ab 12 Jahren, mit einem | Körpergewicht v | on mindestens |
| Zu bewertendes Arzne | imittel: | | | |
| Tenofoviralafenamid | Oral antiviral vorbehandelte Jugendliche mit chronischer HBV- Infektion | keine | 0 € | 0 € |
| Vergleichstherapien: | | | | |
| Tenofovirdisoproxil | Oral antiviral vorbehandelte Jugendliche mit chronischer HBV- Infektion | Kreatinin-Clearance | Erstes Jahr: 4,00 €-4,80 € Folgejahre: 1,60 €-3,20 € | Erstes Jahr: 652,00 €- 2.472 € Folgejahre: 260,80 €- 1.648,00 € |
| | | Phosphat im Serum | Erstes Jahr: 1,60 €-2,00 € Folgejahre: 0,80 €-1,60 € | Erstes Jahr: 260,80 €- 1.030,00 € Folgejahre: 130,40 €- 824,00 € |

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro | Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a |
|---|--|---|--|
| Oral antiviral nicht-vorbehan | delte Erwachsene | | |
| Zu bewertendes Arzneimittel: | | | |
| Tenofoviralafenamid | Oral antiviral nicht- vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | 5.986,82 € | 38.782.619,96 €- 122.717.836,36 € |
| Vergleichstherapie: | | | |
| Tenofovirdisoproxil | Oral antiviral nicht- vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | Erstes Jahr: 5.851,80 € + 5,60 € 5.857,40 € | Erstes Jahr: 37.944.237,20 €- 120.089.582,80 € |
| | | 5.851,80 € + 6,80 € 5.858,60 € | |
| | | Spanne: <u>5.857,40 €-5.858,60 €</u> | |
| | | Folgejahre: 5.851,80 € + 2,40 € 5.854,20 € | Folgejahre: 37.923.507,60 €- 120.048.586,80 € |
| | | 5.851,80 € + 4,80 € 5.856,60 € Spanne: | |
| | | <u>5.854,20 €-5.856,60 €</u> | |
| Entecavir | Oral antiviral nicht- vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | 7.312,05 €- 7.493,41 € ^b | 47.367.459,90 €- 153.599.918,18 € ^b |
| PEG-Interferon-alfa-2a | Oral antiviral nicht- vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | 12.209,48 € + 119,35 € 12.328,83 € ^c | 79.866.160,74 €- 252.716.357,34 € ^c |
| Interferon-alfa-2a | Oral antiviral nicht- vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | 3.307,21 €- 9.583,47 € ^d | 21.424.106,38 €- 196.441.968,06 € ^d |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro | Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a | | | |
|--|---|--|--|--|--|--|
| Oral antiviral nicht-vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) | | | | | | |
| Zu bewertendes Arzneimittel: | | | | | | |
| Tenofoviralafenamid | Oral antiviral nicht- vorbehandelte Jugendliche mit chronischer HBV- Infektion | 5.986,82 € | 1.197.364,00 €- 3.795.643,88 € | | | |
| Vergleichstherapie: | , | | | | | |
| Tenofovirdisoproxil | Oral antiviral nicht- vorbehandelte Jugendliche mit chronischer HBV- Infektion | Erstes Jahr: 5.851,80 € + 5,60 € 5.857,40 € | Erstes Jahr: 1.171.480,00 €- 3.714.352,40 € | | | |
| | | 5.851,80 € + 6,80 € 5.858,60 € Spanne: 5.857,40 €-5.858,60 € | | | | |
| | | Folgejahre: 5.851,80 € + 2,40 € 5.854,20 € | Folgejahre: 1.170.840,00 €- 3.713.084,40 € | | | |
| | | 5.851,80 € + 4,80 € 5.856,60 € Spanne: 5.854,20 €-5.856,60 € | | | | |
| Entecavir | Oral antiviral nicht- vorbehandelte Jugendliche mit chronischer HBV- Infektion | 7.312,05 € ^b | 1.462.410,00 €- 4.635.839,70 € ^b | | | |
| Oral antiviral vorbehandelte | Erwachsene | | | | | |
| Zu bewertendes Arzneimittel: | | | | | | |
| Tenofoviralafenamid | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | 5.986,82 € | 31.472.712,74 €- 99.596.737,52 € | | | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro | Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a |
|---|---|---|--|
| Vergleichstherapien (Behandlur | ngsoptionen für eine individuelle | e antivirale Therapie): | |
| Tenofovirdisoproxil | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | Erstes Jahr: 5.851,80 € + 5,60 € 5.857,40 € | Erstes Jahr: 30.792.351,80 €- 97.463.669,60 € |
| | | 5.851,80 € + 6,80 € 5.858,60 € | |
| | | Spanne: <u>5.857,40 €-5.858,60 €</u> | |
| | | Folgejahre: 5.851,80 € + 2,40 € 5.854,20 € | Folgejahre: 30.775.529,40 €- 97.430.397,60 € |
| | | 5.851,80 € + 4,80 € 5.856,60 € | |
| | | <u>Spanne:</u> 5.854,20 €-5.856,60 € | |
| Entecavir | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | 7.312,05 €- 7.493,41 € ^b | 38.439.446,85 €- 124.660.368,76 € ^b |
| Adefovir | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | Erstes Jahr: 3.357,69 € + 16,40 € 3.374,09 € | Erstes Jahr: 17.737.591,13 €- 56.131.361,24 € |
| | | Folgejahre: 3.357,69 € + 4,80 € 3.362,49 € | Folgejahre: 17.676.609,93 €- 55.938.383,64 € |
| Telbivudin | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | 5.541,05 € | 29.129.299,85 €- 92.180.907,80 € |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro | Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a | | |
|---|--|--|--|--|--|
| Lamivudin | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | 1.031,95 € | 5.424.961,15 €- 17.167.520,20 € | | |
| PEG-Interferon-alfa-2a | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | 12.209,48 € + 119,35 € 12.328,83 € ^c | 64.812.659,31 €- 205.102.415,88 €° | | |
| Interferon-alfa-2a | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | 3.307,21 €- 9.583,47 € ^d | 17.386.002,97 €- 159.430.606,92 € ^d | | |
| Interferon-alfa-2b | Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV-Infektion | 4.381,72 ∈ $+74,97 ∈$ $4.456,69 ∈$ $11.385,55 ∈$ $+83,77 ∈$ $11.469,32 ∈$ Spanne: $4.456,69 ∈$ $11.469,32 ∈$ | 23.428.819,33 €- 190.803.607,52 €° | | |
| Oral antiviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) | | | | | |
| Zu bewertendes Arzneimittel: | | | | | |
| Tenofoviralafenamid | Oral antiviral vorbehandelte Jugendliche mit chronischer HBV- Infektion | 5.986,82 € | 975.851,66 €- 3.083.212,30 € | | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro | Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a |
|---|--|--|---|
| Vergleichstherapien: | | • | |
| Tenofovirdisoproxil | Oral antiviral vorbehandelte Jugendliche mit chronischer HBV-Infektion | Erstes Jahr: $5.851,80 \in$ $+5,60 \in$ $5.857,40 \in$ $5.857,40 \in$ $5.858,60 \in$ Spanne: $5.858,60 \in$ Spanne: $5.857,40 \in$ -5.858,60 \in Folgejahre: $5.851,80 \in$ $+2,40 \in$ $5.854,20 \in$ $5.851,80 \in$ $+4,80 \in$ $5.856,60 \in$ | Erstes Jahr: 954.756,20 €- 3.017.179,00 € Folgejahre: 954.234,60 €- 3.016.149,00 € |
| | | <u>Spanne:</u> 5.854,20 €-5.856,60 € | |

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei

b: Entecavir liegt in der Dosierung 0,5 mg und 1 mg vor. Die Dosierungsempfehlung sieht vor, dass Lamivudin-refraktäre Patienten und Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung mit 1 mg behandelt werden [1].

c: Berechnet auf eine maximale Behandlungsdauer von 48 Wochen, entsprechend 48 Behandlungen.

d: Berechnet auf eine maximale Behandlungsdauer von 4 bis 6 Monaten, entsprechend 48-72 Behandlungen.

e: Berechnet auf eine maximale Behandlungsdauer von 4 bis 6 Monaten, entsprechend 61-91 Behandlungen.

GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HBV=Hepatitis-B-Virus

dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Behandlung der chronischen Hepatitis B mit TAF wird hauptsächlich ambulant erfolgen. In klinischen Studien zeigten sich eine sehr gute antivirale Wirksamkeit und Normalisierung der Transaminasewerte. Gleichzeitig zeichnete sich TAF durch sein vorteilhaftes Verträglichkeitsprofil aus, insbesondere hinsichtlich des Erhalts der Knochen- und Nierenfunktion. Es kann daher von einer guten Akzeptanz bei Patienten mit chronischer Hepatitis B ausgegangen werden. In den klinischen Studien sind unter TAF nur eine geringe Anzahl von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse verzeichnet worden (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1, Tabelle 4-46 und Tabelle 4-60).

Als Kontraindikationen für die Behandlung mit TAF gelten Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder weiteren Bestandteilen des Arzneimittels [3].

Neben TAF stehen im Anwendungsgebiet eine Reihe weiterer Wirkstoffe zur Behandlung zur Verfügung. Entsprechend ihrer Marktanteile sind die wichtigsten davon TDF (ca. 50%), ETV (ca. 30%) und LAM (ca. 15%). TAF wird somit nur bei einem Teil der Zielpopulation zum Einsatz kommen. Gilead erwartet für TAF im Bereich der HBV einen Versorgungsanteil von ca. 10% im Jahr 2017. Für die Jahre 2018 und 2019 wird ein Anstieg des Versorgungsanteils auf 14% bzw. 21% erwartet.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der bestehenden Kontraindikationen und der in klinischen Studien beobachteten Abbruchraten ist nicht von einer signifikanten Änderung der Jahrestherapiekosten auszugehen.

Berücksichtigt man die erwarteten Versorgungsanteile für die nächsten Jahre kann von einer deutlichen Reduktion der durch TAF entstehenden Jahrestherapiekosten ausgegangen werden (siehe Tabelle 3-20).

Tabelle 3-20: Entwicklung der Jahrestherapiekosten für TAF im Bereich HBV auf Basis der erwarteten Versorgungsanteile für die Jahre 2017 bis 2019.

| Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Erwartete Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro | Erwartete Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro | Erwartete Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|--|--|--|--|
| | 2017 | 2018 | 2019 |
| Oral antiviral nicht- vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | 3.878.262,00 €- 12.271.783,64 € | 5.429.566,79 €- 17.180.497,09 € | 8.144.350,19 €- 25.770.745,64 € |
| Oral antiviral nicht- vorbehandelte Jugendliche ^a mit chronischer HBV- Infektion | 119.736,40 €- 379.564,39 € | 167.630,96 €- 531.390,14 € | 251.446,44 €- 797.085,21 € |
| Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV- Infektion | 3.147.271,27 €- 9.959.673,75 € | 4.406.179,78 €- 13.943.543,25 € | 6.609.269,68 €- 20.915.314,88 € |
| Oral antiviral vorbehandelte Jugendliche ^a mit chronischer HBV- Infektion | 97.585,17 €- 308.321,23 € | 136.619,23 €- 431.649,72 € | 204.928,85 €- 647.474,58 € |

a: Ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HBV=Hepatitis-B-Virus

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Berechnung der Kosten der Therapie mit TAF und den Vergleichswirkstoffen beruhen auf den Angaben in den jeweiligen Fachinformationen.

Aktuelle Arzneimittelpreise wurden der Lauer-Taxe (Stand vom 15. Januar 2017) entnommen.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden entsprechend den Angaben in den Fachinformationen aufgenommen und über den EBM des Spitzenverbandes der GKV (Stand: 1. Quartal 2017) und den zugeordneten EBM-Kodierungen bepreist.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation. Baraclude® 0,5 mg/1 mg Filmtabletten. Stand: April 2016.
- [2] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation. Hepsera® 10 mg Tabletten. Stand: März 2014.
- [3] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Vemlidy® 25 mg Filmtabletten (Tenofoviralafenamid). Stand der Information: Januar 2017.
- [4] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation. Viread® 245 mg Filmtabletten. Stand: September 2016.
- [5] Glaxo Group Ltd. Fachinformation. Zeffix® 100 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2016.
- [6] Teva B.V. Fachinformation. Lamivudin Teva 100 mg Filmtabletten. Stand: August 2016.
- [7] Roche Registration Ltd. Fachinformation. Pegasys® 90/135/180 Mikrogramm. Stand: Oktober 2016.
- [8] Roche Pharma AG. Fachinformation. Roferon®-A 3; 4,5; 6; 9 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze. Stand: Dezember 2016.
- [9] Merck Sharp & Dohme Ltd. Fachinformation. IntronA® IntronA® 18/30/60 Millionen I.E Mehrfachdosierungs-Pen. Stand: Dezember 2015.
- [10] GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2016.
- [11] Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen. 2016.
- [12] Lauer-Taxe. Arzneimittelpreise und Rabatte der Vergleichstherapien nach Lauer-Taxe. 2017.
- [13] Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2017 (22.12.2016).

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Fachinformation zu TAF [1] legt fest:

KLINISCHE ANGABEN

Anwendungsgebiete

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

Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung chronischer Hepatitis B hat.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg): eine Tablette einmal täglich.

Beendigung der Behandlung

Eine Beendigung der Behandlung kann in folgenden Fällen erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation):

• Bei HBeAg-positiven Patienten ohne Zirrhose sollte die Behandlung für mindestens 6-12 Monate nach der Bestätigung der HBe-Serokonversion (HBeAg-Verlust und HBV-DNA-Verlust mit Anti-HBe-Nachweis) weitergeführt werden, oder bis zur HBs-Serokonversion oder bis zum Verlust der Wirksamkeit (siehe Abschnitt 4.4). Nach Behandlungsende wird eine regelmäßige Kontrolle empfohlen, um ein virologisches Rezidiv zu erkennen. Bei HBeAg-negativen Patienten ohne Zirrhose sollte die Behandlung mindestens bis zur HBs-Serokonversion oder bis zum Nachweis des Verlusts der Wirksamkeit weitergeführt werden. Bei einer längerfristigen Behandlungsdauer von mehr als 2 Jahren wird eine regelmäßige Kontrolle empfohlen, um sicherzustellen, dass die gewählte Behandlung für den Patienten weiterhin angemessen ist.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde und weniger als 18 Stunden seit der gewohnten Einnahmezeit vergangen sind, sollte der Patient Vemlidy sobald wie möglich einnehmen und anschließend das normale Einnahmeschema fortsetzen. Wenn mehr als 18 Stunden seit der gewohnten Einnahmezeit vergangen sind, sollte der Patient die versäumte Dosis nicht nachholen und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen.

Wenn der Patient innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme von Vemlidy erbricht, sollte der Patient eine weitere Tablette einnehmen. Wenn der Patient später als 1 Stunde nach der Einnahme von Vemlidy erbricht, ist keine weitere Tablette erforderlich.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist für Vemlidy keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

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

An Hämodialysetagen sollte Vemlidy nach Beendigung der Hämodialysebehandlung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Für Patienten mit einer CrCl <15 mL/min, die nicht hämodialysiert werden, kann keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist für Vemlidy keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

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.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Vemlidy Filmtabletten sollten zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

HBV-Übertragung

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.

Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung

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. Diese Patienten könnten ein höheres Risiko für das Auftreten schwerer Nebenwirkungen der Leber oder der Niere haben. Deshalb sind hepatobiliäre und Nierenparameter bei dieser Patientenpopulation genau zu überwachen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Exazerbation der Hepatitis

Entzündungsschübe während der Behandlung

Spontane Exazerbationen chronischer Hepatitis B sind relativ häufig und zeichnen sich durch vorübergehende Anstiege der Serum-Alanin-Aminotransferase (ALT) aus. Nach Beginn einer antiviralen Therapie kann der Serum-ALT-Spiegel bei manchen Patienten ansteigen. Bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung waren die erhöhten ALT-Spiegel im Serum im Allgemeinen nicht von einem Anstieg der Bilirubinkonzentration im Serum oder einer Dekompensation der Leber begleitet. Patienten mit Zirrhose können nach einer Hepatitis-Exazerbation ein höheres Risiko für eine Dekompensation der Leber tragen und sollten deshalb während der Therapie engmaschig überwacht werden.

Entzündungsschübe nach Beendigung der Behandlung

Akute Exazerbationen der Hepatitis wurden bei Patienten berichtet, die ihre Hepatitis-B-Behandlung abgebrochen haben, normalerweise in Verbindung mit steigenden HBV-DNA-Werten im Plasma. Die meisten Fälle sind selbst-limitierend, jedoch wurden schwere

Exazerbationen, einschließlich solcher mit tödlichem Ausgang nach dem Abbruch der Hepatitis-B-Behandlung, berichtet. Die Leberfunktion sollte nach Beendigung der Hepatitis-B-Therapie mindestens 6 Monate durch wiederholte klinische- und Laboruntersuchungen überwacht werden. Falls angemessen, kann eine erneute Hepatitis-B-Therapie erforderlich sein.

Bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose wird eine Beendigung der Behandlung nicht empfohlen, da eine Exazerbation der Hepatitis nach Behandlungsende zu einer Dekompensation der Leber führen kann. Bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung sind Entzündungsschübe der Leber besonders kritisch und verlaufen manchmal tödlich.

Nierenfunktionsstörung

Patienten mit Kreatinin-Clearance <30 mL/min

Die Anwendung von Vemlidy einmal täglich bei Patienten mit einer CrCl ≥15 mL/min jedoch < 30 mL/min sowie bei Hämodialysepatienten mit einer CrCl < 15 mL/min basiert auf sehr begrenzten pharmakokinetischen Daten sowie auf Modellierung und Simulation. Es liegen keine Daten zur Sicherheit von Vemlidy zur Behandlung von HBV-infizierten Patienten mit einer CrCl <30 mL/min vor.

Der Anwendung von Vemlidy wird bei Patienten mit einer CrCl <15 mL/min, die keine Hämodialyse erhalten, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Nephrotoxizität

Ein potenzielles Risiko einer Nephrotoxizität aufgrund einer chronischen Exposition gegenüber geringen Mengen Tenofovir durch Einnahme von Tenofoviralafenamid kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Patienten mit einer Koinfektion mit HBV und dem Hepatitis-C- oder -D-Virus

Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Vemlidy bei Patienten vor, die mit dem Hepatitis-C- oder -D-Virus koinfiziert sind. Die Anweisungen zur gleichzeitigen Anwendung bei der Behandlung von Hepatitis C sind zu befolgen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Koinfektion mit Hepatitis B und HIV

Allen HBV-infizierten Patienten mit unbekanntem HIV-1-Infektionsstatus sollte vor Therapiebeginn mit Vemlidy ein HIV-Antikörpertest angeboten werden. Bei Patienten, die mit HBV und HIV koinfiziert sind, sollte Vemlidy zusammen mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen gegeben werden, um sicherzustellen, dass der Patient eine angemessene HIV-Behandlung erhält (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Vemlidy darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviralafenamid, Tenofovirdisoproxilfumarat oder Adefovirdipivoxil enthalten.

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

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

Laktoseintoleranz

Vemlidy enthält Lactose-Monohydrat. Aus diesem Grund sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Vemlidy darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofovirdisoproxilfumarat, Tenofoviralafenamid oder Adefovirdipivoxil enthalten.

Potenzielle Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Tenofoviralafenamid

Tenofoviralafenamid wird von P-gp und dem Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP; Breast Cancer Resistance Protein) transportiert. Es ist zu erwarten, dass Arzneimittel die P-gp-Induktoren sind (z.B. Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut), die Plasmakonzentration von Tenofoviralafenamid senken können, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Vemlidy führen kann. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Vemlidy wird nicht empfohlen.

Eine gleichzeitige Anwendung von Vemlidy mit Arzneimitteln, die P-gp und/oder BCRP hemmen, kann die Plasmakonzentration von Tenofoviralafenamid erhöhen. Eine gleichzeitige Anwendung von starken P-gp-Inhibitoren zusammen mit Vemlidy wird nicht empfohlen.

Tenofoviralafenamid ist in vitro ein Substrat von OATP1B1 und OATP1B3. Die Verteilung von Tenofoviralafenamid im Körper kann durch die Aktivität von OATP1B1 und/oder OATP1B3 beeinträchtig werden.

Potenzielle Auswirkungen von Tenofoviralafenamid auf andere Arzneimittel

Tenofoviralafenamid ist in vitro kein Inhibitor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6. Es ist in vivo kein Inhibitor von CYP3A.

Tenofoviralafenamid ist in vitro kein Inhibitor der humanen Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A1. Es ist nicht bekannt, ob Tenofoviralafenamid ein Inhibitor anderer UGT-Enzyme ist.

Informationen zu Arzneimittelwechselwirkungen von Vemlidy mit potenziellen Begleitmedikationen sind im Detail in Tabelle 1 der Fachinformation aufgeführt. Die beschriebenen Arzneimittelwechselwirkungen basieren auf Studien zu Tenofoviralafenamid oder beschreiben potenzielle Arzneimittelwechselwirkungen, die unter Vemlidy auftreten können.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Tenofoviralafenamid bei Schwangeren vor. Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1000 Schwangerschaftsausgänge) deuten jedoch nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Tenofovirdisoproxilfumarat hin.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Falls notwendig kann eine Anwendung von Vemlidy während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Tenofoviralafenamid in die Muttermilch übergeht. In tierexperimentellen Studien wurde allerdings gezeigt, dass Tenofovir in die Milch übergeht. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Tenofovir Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat.

Da ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden kann, soll Vemlidy während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Vemlidy auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von Tenofoviralafenamid auf die Fertilität.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vemlidy hat keinen bzw. einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sind darüber zu informieren, dass während der Behandlung mit Vemlidy über Schwindel berichtet wurde.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

Die Beurteilung der Nebenwirkungen basiert auf Sicherheitsdaten aus Analysen bis Woche 72 (mediane Expositionsdauer von 88 Wochen) aus 2 Phase-3-Studien, in denen 866 HBV-infizierte Patienten Tenofoviralafenamid 25 mg einmal täglich erhielten. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (11%), Übelkeit (6%) und Erschöpfung (6%).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten mit chronischer Hepatitis B mit Tenofoviralafenamid beobachtet (Tabelle 2 der Fachinformation). Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit gegliedert. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, <1/10), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, <1/100), selten ($\geq 1/10.000$, <1/1.000) oder sehr selten (<1/10.000).

Tabelle 2 der Fachinformation: Beobachtete Nebenwirkungen unter Tenofoviralafenamid

| Systemorganklasse | | | | |
|--|--|--|--|--|
| Häufigkeit | Nebenwirkung | | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltr | akts | | | |
| Häufig | Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Völlegefühl, Flatulenz | | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Besch | werden am Verabreichungsort | | | |
| Häufig | Erschöpfung | | | |
| Erkrankungen des Nervensystems | | | | |
| Sehr häufig | Kopfschmerzen | | | |
| Häufig | Schwindel | | | |
| Erkrankungen der Haut und des Unt | erhautzellgewebes | | | |
| Häufig | Ausschlag, Pruritus | | | |
| Leber- und der Gallenerkrankungen | | | | |
| Häufig | ufig Erhöhte ALT | | | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | | | | |
| Häufig | Arthralgie | | | |

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Bedeutung. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V der Fachinformation aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Toxizität zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die Behandlung im Falle einer Überdosierung mit Vemlidy umfasst allgemeine unterstützende Maßnahmen einschließlich der Überwachung der Vitalparameter sowie die Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

Tenofovir kann durch Hämodialyse mit einem Extraktionskoeffizienten von ungefähr 54% wirksam entfernt werden. Es ist nicht bekannt, ob Tenofovir durch Peritonealdialyse eliminiert werden kann.

PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakodynamische Eigenschaften

(...)

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vemlidy eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in Behandlung der chronischen Hepatitis B gewährt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Pharmakokinetische Eigenschaften

(...)

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit

Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik aufgrund des Alters oder der ethnischen Zugehörigkeit festgestellt. Die Unterschiede in der Pharmakokinetik aufgrund des Geschlechts wurden nicht als klinisch bedeutsam betrachtet.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sind die Gesamtplasmakonzentrationen von Tenofoviralafenamid und Tenofovir niedriger als bei Probanden mit normaler Leberfunktion. Nach Korrektur der Proteinbindung sind die ungebundenen (freien) Plasmakonzentrationen von Tenofoviralafenamid bei schwerer Leberfunktionsstörung und bei normaler Leberfunktion ähnlich.

Nierenfunktionsstörung

In Studien zu Tenofoviralafenamid wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Tenofoviralafenamid und Tenofovir zwischen gesunden Probanden und Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte CrCl >15 aber <30 mL/min) festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Tenofoviralafenamid und Tenofovir wurde bei HIV-1-infizierten therapienaiven Jugendlichen untersucht, die Tenofoviralafenamid (10 mg) zusammen mit Elvitegravir, Cobicistat und Emtricitabin als Fixdosiskombinationstablette (E/C/F/TAF; Genvoya) erhielten. Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der

Pharmakokinetik von Tenofoviralafenamid oder Tenofovir zwischen jugendlichen und erwachsenen HIV-1-infizierten Studienteilnehmern beobachtet.

Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Studien bei Ratten und Hunden erwiesen sich Knochen und Nieren als primäre Zielorgane für Toxizität. Knochentoxizität wurde in Form von verringerter Knochendichte (BMD, bone marrow density) bei Ratten und Hunden festgestellt; die Tenofovir-Expositionen lagen hierbei mindestens um das 4-Fache höher als nach Einnahme von Tenofoviralafenamid zu erwarten ist. Bei einer Tenofoviralafenamid- bzw. Tenofovir-Exposition von ungefähr dem 4- bzw. 17-Fachen der erwarteten Expositionen nach einer Verabreichung von Tenofoviralafenamid trat in Augen von Hunden eine minimale Infiltration von Histiozyten auf.

Tenofoviralafenamid zeigte in konventionellen Genotoxizitätsversuchen keine mutagene oder klastogene Aktivität.

Da Ratten und Mäuse nach der Gabe von Tenofoviralafenamid eine geringere Tenofovir-Exposition aufweisen als bei Tenofovirdisoproxilfumarat, beschränkten sich die Karzinogenitätsstudien sowie eine peri-/postnatale Studie an Ratten lediglich auf Tenofovirdisoproxilfumarat. Basierend auf konventionellen Studien mit Tenofovirdisoproxil (als Fumarat) zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Tenofovirdisoproxil (als Fumarat) oder Tenofoviralafenamid lassen die Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen zeigten keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten, Fertilitäts-, Schwangerschafts- oder fetale Parameter. Allerdings waren in einer peri-/postnatalen Studie mit Tenofovirdisoproxilfumarat in maternal-toxischen Dosierungen die Lebensfähigkeit und das Gewicht der Jungen verringert. Eine orale Langzeitstudie zur Karzinogenität an Mäusen zeigte eine geringe Inzidenz von Duodenaltumoren, die vermutlich in Bezug zur hohen lokalen Konzentrationen im Gastrointestinaltrakt steht aufgrund der hohen Dosis von 600 mg/kg/Tag. Der Mechanismus der Tumorbildung bei Mäusen und die potenzielle Relevanz für Menschen sind nicht geklärt.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

TAF ist verschreibungspflichtig [2]. Die Therapie soll durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der chronischen Hepatitis B erfahren ist.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein für das zu bewertenden Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen "Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ein Annex IV zum EPAR von TAF liegt nicht vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung ("proposed risk minimization activities"), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung chronischer Hepatitis B hat (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Der Risk-Management-Plan (RMP) zu TAF [3] enthält Informationen zu Sicherheitsbedenken, die im Zusammenhang mit einer Anwendung von TAF identifiziert worden sind, und führt die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung auf.

Tabelle 3-21 gibt einen Überblick über wichtige identifizierte Risiken, wichtige potentielle Risiken und wichtige fehlende Informationen.

Tabelle 3-21: Zusammenfassende Tabelle der risikomindernden Maßnahmen (Entsprechend Tabelle 3-1 [Part V] des EU Risk Management Plans [3]).

| Sicherheitsbedenken | Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung | Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung | | | | |
|--|--|---|--|--|--|--|
| Wichtige identifizierte Risiken | Wichtige identifizierte Risiken | | | | | |
| Entzündungsschübe nach Beendigung der Behandlung | Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation informieren über das Risiko von Exazerbationen der Hepatitis bei HBV-Patienten nach Beendigung der Behandlung mit TAF. Die Leberfunktion sollte nach Beendigung der Hepatitis-B- Therapie mindestens 6 Monate durch wiederholte klinische- und Laboruntersuchungen überwacht werden. Falls angemessen, kann eine erneute Hepatitis-B-Therapie erforderlich sein. | keine | | | | |
| Wichtige potentielle Risiken | | | | | | |
| Tenofovir Überdosierung durch unbeabsichtigte gleichzeitige Anwendung von TAF mit einem TDF oder TAF enthaltenden Arzneimittel | Abschnitt 4.4 der Fachinformation warnt vor einer gleichzeitigen Anwendung von TAF mit anderen Arzneimitteln, die TAF oder TDF enthalten. Der Beipackzettel führt Arzneimittel auf, die TDF oder TAF enthalten und deshalb nicht zusammen mit TAF eingenommen werden sollen. | keine | | | | |
| Nierentoxizität | Abschnitt 4.4 der Fachinformation informiert darüber, dass ein potentielles Risiko einer Nierentoxizität durch chronische Einnahme von Tenofovir im Rahmen der TAF-Behandlung nicht ausgeschlossen werden kann. Abschnitt 5.1 der Fachinformation beschreibt die gegenüber TDF geringeren Veränderungen nierenfunktionsrelevanter Sicherheitsparameter (geringere Abnahme der geschätzten CrCl nach Cockcroft-Gault und geringere prozentuale Zunahme des Urinprotein/Creatinin- und Urinalbumin/Creatinin-Verhältnisses) in den Studien 0108 und 0110 nach 72 Behandlungswochen. | keine | | | | |

| Sicherheitsbedenken | Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung | Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung | |
|--|--|--|--|
| Knochenbezogene Ereignisse aufgrund potentieller proximaler renaler Tubulopathie/Rückgang der Knochendichte | Abschnitt 5.1 der Fachinformation beschreibt einen geringeren prozentualen Rückgang der Knochendichte (gemessen mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie [DXA] an der Hüfte und der Lendenwirbelsäule) im Vergleich zur Behandlung mit TDF nach 72 Behandlungswochen in den Studien 0108 und 0110. | keine | |
| Augeneffekte | keine | keine | |
| Fehlende Informationen | | | |
| Informationen zur Langzeitarzneimittelsicherheit bei Erwachsenen und Jugendlichen | keine | keine | |
| Arzneimittelsicherheit bei Kindern im Alter von 2 bis <12 Jahren | Abschnitt 4.6 der Fachinformation weist daraufhin, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von TAF in Kindern unter 12 Jahren nicht untersucht wurde und dazu keine Daten vorliegen. | keine | |
| Arzneimittelsicherheit bei älteren Patienten | keine | keine | |
| Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft | Abschnitt 4.6 der Fachinformation stellt Informationen zur Behandlung mit TAF in der Schwangerschaft zur Verfügung. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen. Falls notwendig kann eine Anwendung von TAF während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. | keine | |
| Arzneimittelsicherheit in der Stillzeit | Abschnitt 4.6 der Fachinformation beschreibt das Fehlen von Informationen zum Übergang von TAF in die menschliche Muttermilch. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Tenofovir Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat. Da ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden kann, soll TAF während der Stillzeit nicht angewendet werden. | | |

| Sicherheitsbedenken | Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung | Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung |
|---|---|---|
| Arzneimittelsicherheit bei HBV-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl<50mL/min) | In Abschnitt 4.2 der Fachinformation wird darauf hingewiesen, dass eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht erforderlich ist. An Hämodialysetagen sollte TAF nach Beendigung der Hämodialysebehandlung eingenommen werden. Abschnitt 5.2 der Fachinformation weist darauf hin, dass in Studien zu Tenofoviralafenamid keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Tenofoviralafenamid und Tenofovir zwischen gesunden Probanden und Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte CrCl >15 aber < 30 mL/min) festgestellt wurden. Populationsbezogene Pharmakokinetikmodelle von Patienten mit Nierenversagen (ESRD) und Hämodialyse lassen keine klinisch relevanten Veränderungen der Tenofovirexposition erwarten. | keine |
| Resistenzentwicklung bei der Langzeitanwendung | keine | keine |
| Arzneimittelsicherheit bei Patienten mit HIV-Koinfektion | Abschnitt 4.4 der Fachinformation verweist auf die Empfehlung allen HBV-infizierten Patienten mit unbekanntem HIV-1-Infektionsstatus vor Therapiebeginn mit TAF einen HIV-Antikörpertest anzubieten. Bei Patienten, die mit HBV und HIV koinfiziert sind, sollte TAF zusammen mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen gegeben werden, um sicherzustellen, dass der Patient eine angemessene HIV-Behandlung erhält. | keine |
| Arzneimittelsicherheit bei Patienten mit HCV-Koinfektion | Abschnitt 4.4 der Fachinformation verweist auf das Fehlen von Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit von TAF bei Patienten mit HCV-Koinfektion | keine |
| | Röntgen-Absorptiometrie, ESRD=Nierenerkrankung is-C-Virus, HIV(-1)=Humanes Immundefizienzvirus ovirdisoproxil | |

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben für Abschnitt 3.4 wurden der Fachinformation, dem EPAR und dem RMP, zu TAF entnommen [1-3].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Vemlidy® 25 mg Filmtabletten (Tenofoviralafenamid). Stand der Information: Januar 2017.
- Gilead Sciences International Ltd. EPAR Tenofovir Alafenamide Annex I, II, III. [2] 2017.
- Gilead Sciences International Ltd. Vemlidy® Tenofovir Alafenamide Risk [3] Management Plan for the EU (Version 1.0). 2016.