

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

*Tenofoviralfenamid (Vemlidy®)*

Gilead Sciences GmbH

**Modul 3 A**

*Zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen  
(ab 12 Jahren und 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
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	35
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	50
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	59
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	72
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	77
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	79
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	80
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	81
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	81

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Phasen der CHB .....	17
Tabelle 3-2: Behandlungsindikationen zur antiviralen Therapie der CHB nach der deutschen Leitlinie .....	19
Tabelle 3-3: Wirksamkeit von oralen antiviralen Substanzen in der Therapie der Hepatitis B bei therapie-naiven Patienten <sup>a</sup> .....	23
Tabelle 3-4: Prävalenz der HBV-Infektion in Deutschland .....	28
Tabelle 3-5: Lineare Extrapolation der Fallzahlen bis 2023 auf Basis der Daten des RKI aus den Jahren 2008 bis 2017 .....	32
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	33
Tabelle 3-7: Herleitung der Größe der Zielpopulation.....	35
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	36
Tabelle 3-9: Berechnungsfaktoren und Patientenzahlen für Patientengruppen mit Zusatznutzen.....	38
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	46
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	48
Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	51
Tabelle 3-13: Verbrauchsberechnung pro Patient bei der Therapie mit Interferon-alfa-2a.....	54
Tabelle 3-14: Verbrauchsberechnung pro Patient bei der Therapie mit Interferon-alfa-2b.....	55
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	56
Tabelle 3-16: Kostengünstigste Packungskombinationen pro Patient bei der Therapie mit Interferon-alfa-2a .....	58
Tabelle 3-17: Kostengünstigste Packungskombinationen pro Patient bei der Therapie mit Interferon-alfa-2b .....	58
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	59
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	67
Tabelle 3-20: 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) .....	68
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	73

Tabelle 3-22: Entwicklung der Jahrestherapiekosten für TAF im Bereich der CHB auf Basis der erwarteten Versorgungsanteile für die Jahre 2017 bis 2019. ....	79
Tabelle 3-23: Tabelle 2 der Fachinformation: Beobachtete Nebenwirkungen unter Tenofoviralfenamid .....	87
Tabelle 3-24: Übersichtstabelle der Pharmakovigilanz und Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsrisiken (Entsprechend Tabelle 3-1 [Part V] des EU Risk Management Plans [3]) .....	91

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schematische Darstellung klinisch-diagnostischer Parameter im Verlauf der akuten und der chronischen HBV-Infektion .....	15
Abbildung 2: RKI Hepatitis-B-Meldungen nach jeweils gültiger Referenzdefinition im Zeitraum 2001 bis 2017 – Alters und Geschlechtsverteilung .....	29
Abbildung 3: Entwicklung der Hepatitis-B-Meldungen beim RKI nach dem Infektionsschutzgesetz. ....	31

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ADV	Adefovir
ALT/GOT	Alaninaminotransferase
anti-HBc/-HBe/-HBs	Antikörper gegen HBcAg/HBeAg/HBsAg
AST/GPT	Aspartataminotransferase
ATC-Index	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Index
BCRP	Brustkrebs-Resistenz-Protein (Breast Cancer Resistance Protein)
BGS98	Bundesgesundheitsurvey 1998-2001
cccDNA	Covalently closed circular DNA
CHB	Chronische Hepatitis B
CPT	Child-Pugh-Turcotte-Score
CrCl	Kreatinin-Clearance
DDD	Defined Daily Dose
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
EASL	European Association for the Study of the Liver
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR <sub>CG</sub>	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault (Kreatinin-Clearance)
eGFR <sub>CKD-EPI Cr</sub>	Kreatinin-basierte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)
EPAR	European Public Assessment Report
ESPGHAN	European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
ESRD	Nierenerkrankung im Endstadium (End-Stage Renal Disease)
ETV	Entecavir
EU	Europäische Union
ft4	Freies Thyroxin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HBcAg	Hepatitis-B-core-Antigen
HBeAg	Hepatitis-B-e-Antigen
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächen (surface)-Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV(-1)	Humanes Immundefizienzvirus (Typ 1)
IFN	Interferon
IE/IU	Internationale Einheit (International Unit)
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LAM	Lamivudin (in der Literatur auch als LMV, LVD oder 3TC abgekürzt)
LdT	Telbivudin
N	Anzahl der Patienten in der Analyse
NA	Nukleos(t)id-Analogon
PEG	Polyethylenglykol
P-gp	P-Glykoprotein-Induktoren
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat)
TFV	Tenofovir
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase
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.*

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

- Therapienaive erwachsene Patienten: (an Polyethylenglykol gekoppeltes) Interferon-alfa ([PEG]-IFN-alfa) oder Tenofovirdisoproxil(fumarat) (TDF) oder Entecavir (ETV)
- Therapienaive jugendliche Patienten ab 12 Jahren und 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 ab 12 Jahren und 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 zur zVT für TAF fand am 26. April 2018 statt (Beratungsanforderung 2018-B-016) [2]. Der G-BA hat folgende zVT für TAF bestimmt:

- Therapienaive erwachsene Patienten mit CHB: (PEG-)IFN-alfa oder TDF oder ETV
- Therapienaive jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit CHB: TDF oder ETV

- Therapieerfahrene erwachsene Patienten mit CHB: Eine patientenindividuelle antivirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.
- Therapieerfahrene jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit CHB: TDF

Bei der Bestimmung der zVT wurde der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse im vorliegenden Anwendungsgebiet berücksichtigt. Für **therapienaive erwachsene Patienten** wurden vom G-BA (PEG-)IFN-alfa, TDF und ETV als zVT bestimmt. ETV und TDF weisen gegenüber anderen oralen, antiviralen Arzneimitteln eine höhere Wirksamkeit und eine höhere Resistenzbarriere auf, IFN sind nicht mit viralen Resistenzen assoziiert und können für eine dauerhafte Serokonversion sorgen [2].

Als zVT für **therapieerfahrene erwachsene Patienten** konnten vom G-BA vorrangig keine Empfehlungen für einzelne Therapieoptionen abgeleitet werden, daher wurde für diese Population eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen als zweckmäßig angesehen [2].

Für jugendliche Patienten mit einer CHB-Infektion, gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet begrenzt auf Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg, steht bislang nur eine begrenzte Anzahl an Medikamenten zur Verfügung. Neben ETV und TDF ist nun auch PEG-IFN-alfa-2a für jugendliche Patienten zugelassen [3-5]. Allerdings ist PEG-IFN-alfa-2a nur für jugendliche Patienten mit einer Hepatitis-B-e-Antigen (HBeAg)-positiven CHB indiziert. Hinzu kommt, dass es bei der Behandlung mit PEG-IFN-alfa-2a laut Fachinformation bei Patienten zwischen drei und 17 Jahren zu Gewichtsverlust und Wachstumsverzögerung kommen kann. Folglich sollte, wenn möglich erst nach dem pubertären Wachstumsschub mit einer Behandlung begonnen werden, um das Risiko einer Wachstumsverzögerung zu verringern [4]. ETV ist lediglich für Nukleosid-naive jugendliche Patienten zugelassen [3]. Unter Berücksichtigung der entsprechenden Fachinformationen wurde daher vom G-BA für die Population der **therapienaiven jugendlichen Patienten** ab 12 Jahren ETV und TDF, für die Population der **therapieerfahrenen jugendlichen Patienten** ab 12 Jahren ausschließlich TDF als zVT bestimmt [2].

Den vom G-BA festgelegten zVT für die terapienaive und therapieerfahrene, erwachsene und jugendliche Teilpopulation 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.*

Nicht zutreffend.

### **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](http://www.fachinfo.de)) sowie der Niederschrift zum G-BA-Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2018-B-016).

### **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 (Tenofoviralfenamid). Stand: März 2018.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-016. Tenofoviralfenamid zur Behandlung der chronischen Hepatitis B. 26. April 2018.
- [3] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation. Baraclude® 0,5 mg/1 mg Filmtabletten. Stand: April 2016.
- [4] Roche Registration Ltd. Fachinformation. Pegasys® 90/135/180 Mikrogramm. Stand: März 2018.
- [5] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation. Viread® 245 mg Filmtabletten. Stand: April 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 Hepatitis-B-Virus (HBV) verursachte entzündliche Lebererkrankung bezeichnet [1].

#### **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 zunächst 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 heterogen. 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 [1, 3, 4]. 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 bis 90% der Fälle zu einer CHB. Das Risiko einer CHB 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 bis 120 Tagen [5] und den vielfach symptomlosen Verlauf bleibt der Ansteckungsweg häufig unsicher.

#### **Übertragung**

Das Robert Koch-Institut (RKI) berichtet in seinem Situationsbericht zur Hepatitis B in Deutschland von 2016, dass sexuelle Transmission den häufigsten gemeldeten Übertragungsweg darstellt (35% der Transmissionen), aber auch das Teilen der Wohnung mit einem Hepatitis-B-Virussträger, intravenöser Drogenkonsum, nosokomiale und perinatale Übertragung sowie Bluttransfusionen und Tätowierungen/Piercings sind mögliche Infektionswege [4, 5]. Ein Großteil der Neuinfektionen (akute Form) betrifft die Gruppe der

jungen Erwachsenen [5]. Auch gelten in den westlichen Industriestaaten trotz verfügbarer Schutzimpfung bestimmte Gruppen 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.

## **Diagnose**

Die Diagnose der CHB kann durch verschiedene Methoden erfolgen: (A) *serologisch* als Nachweis von HBV-Antigenen oder von gegen die Antigene gerichteten Antikörpern, (B) *klinisch-chemisch* als Nachweis von Lebertransaminasen (v. a. Alaninaminotransferase [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 [1]. Eine schematische Darstellung wichtiger klinisch-diagnostischer Parameter im Verlauf der akuten und der CHB zeigt Abbildung 1.

### **A: Serologie**

Als wichtige serologische Marker gelten der Nachweis des Hepatitis-B-Oberflächen (surface)-Antigens (HBsAg) und der Nachweis des 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. In seltenen Fällen (HBsAg-negative akute Hepatitis B) führt erst die Bestimmung der HBV-DNA (quantitativ) zur korrekten Diagnose. Bei einer akuten HBV-Infektion steigt der HBsAg-Titer stark an, um dann mit Ausheilen der Infektion wieder zu verschwinden. Bei der CHB bleibt der HBsAg-Titer über Monate bzw. Jahre oder Jahrzehnte erhöht. Das HBeAg wiederum kann im Blut vor allem bei hoher Virämie nachgewiesen werden, entsprechend unterteilt man die HBV-Infektion in HBeAg-positiv und HBeAg-negativ. Diese Unterscheidung wird zur Identifikation hochinfektöser Personen verwendet. 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, als Merkmal einer durchgemachten oder noch bestehenden Infektion. 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, 6].

**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; auch IE) 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 CHB und dem Auftreten von assoziierten Komplikationen wie der Leberzirrhose und dem hepatozellulären Karzinom (HCC) erwiesen [1, 3, 6, 7]. Das 2018 erschienene, ergänzende Update zur American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)-Leitlinie präzisiert allerdings, dass auch bei Patienten mit niedrigerer Viruslast eine CHB, eine Zirrhose und auch ein HCC auftreten können, daher sollten neben dem HBV-DNA-Spiegel weitere Faktoren wie Laborparameter und die individuelle Therapiesituation des Patienten berücksichtigt werden [8].

**D: Degenerative Leberveränderungen**

Im weiteren Verlauf einer CHB kommt es zu entzündlich-degenerativen 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) [3, 6, 9] (siehe Abbildung 1).

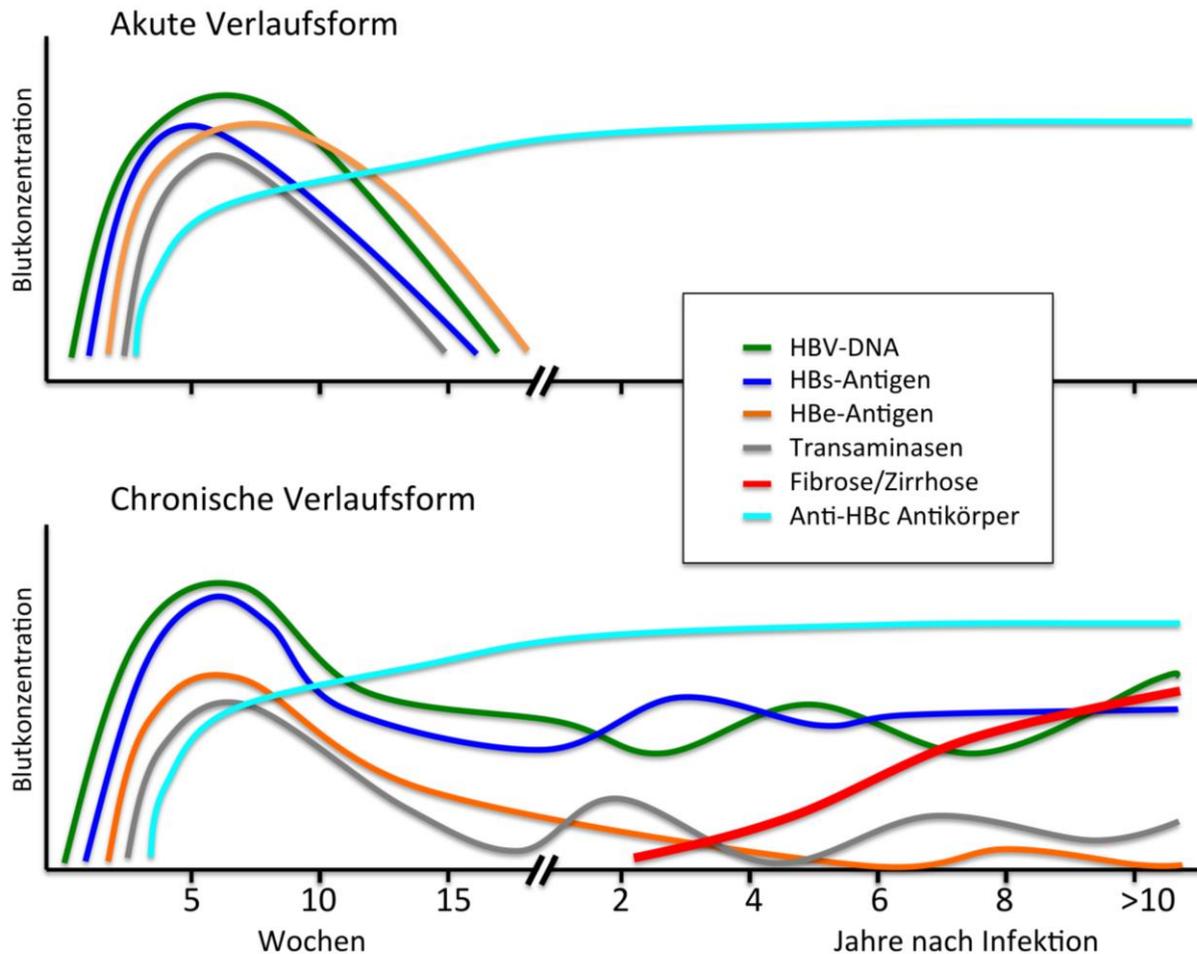


Abbildung 1: Schematische Darstellung klinisch-diagnostischer Parameter im Verlauf der akuten und der chronischen HBV-Infektion

Quelle: modifiziert nach Ganem und Prince (2004), [10].

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

## HBV-Genotypen

Global existieren mindestens neun verschiedene Genotypen des HBV, die mit den Buchstaben A bis I bezeichnet werden. Einige dieser Genotypen werden noch weiter in Sub-Genotypen klassifiziert [3, 5, 6, 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 [11, 12]. Der Genotyp ist für die Therapieauswahl nur im Falle einer IFN-Therapie von Bedeutung, daher empfiehlt sich hier vorab eine Bestimmung des Genotyps [3]. Da ein bestimmter Sub-Genotyp (Sub-Genotyp A2) des HBV besser auf die IFN-Therapie anspricht als andere, sollte dieser vorab identifiziert werden [5, 6].

## CHB

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, 7, 8], 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 [7, 8].

### ***Klinische Phasen***

Die ursprüngliche Benennung der klinischen Phasen der CHB, wie sie von AASLD und European Association for the Study of the Liver (EASL) [7, 13] verwendet wurde, ist im Rahmen der neuen EASL-Leitlinie von 2017 [3] wie folgt aktualisiert worden:

Phase 1: HBeAg-positive CHB-Infektion (bisher: Immuntolerante Phase): Diese Phase zeichnet sich durch den Nachweis von HBeAg im Serum aus. In dieser Phase dominiert die Virusreplikation während die inflammatorische Aktivität in der Leber gering ist. Entsprechend zeigen die Patienten eine sehr hohe Viruslast bei ALT-Werten innerhalb der Normspanne. Es können sich minimale nekrotische Inflammationen und Fibrose zeigen. Die hohe HBV-DNA-Integrationsrate und die klonale Hepatozyten-Expansion deuten bereits in dieser frühen Infektionsphase auf die Entwicklung eines HCC hin. Diese Phase tritt häufiger und besonders lange bei perinatal infizierten Patienten auf. In dieser Phase ist der Anteil der Patienten mit einem spontanen HBeAg-Verlust sehr niedrig. Durch die hohe Viruslast sind Patienten in dieser Phase besonders ansteckend.

Phase 2: HBeAg-positive CHB (bisher: HBeAg-positive, immunreaktive Phase): Diese Phase zeichnet sich neben dem Nachweis von HBeAg im Serum auch durch erhöhte ALT-Werte und eine erhöhte Viruslast in Verbindung mit einer Schädigung der Leber aus. Es zeigt sich in der Leber eine mäßige bis schwere nekrotische Inflammation und beschleunigte Entwicklung einer Fibrose. Diese Phase kann sich nach mehreren Jahren des Verbleibens in der ersten Phase entwickeln und wird bei Patienten, die sich im Erwachsenenalter angesteckt haben, häufiger und/oder schneller erreicht. In dieser Phase ist die weitere Entwicklung der CHB variabel. Der Großteil der Patienten kann durch HBeAg-Serokonversion, d. h. dem Verschwinden des HBeAg im Serum bei gleichzeitigem Erscheinen von Antikörpern gegen HBeAg (anti-HBe), sowie der Suppression der HBV-DNA die Phase der HBeAg-negativen Infektion erreichen. Bei Patienten die keine HBV-Kontrolle erreichen können, entwickelt sich eine HBeAg-negative CHB die über viele Jahre andauern kann.

Phase 3: HBeAg-negative CHB-Infektion (bisher: inaktive Träger-Phase): Diese Phase zeichnet sich durch die Präsenz von Antikörpern gegen HBeAg (anti-HBe) im Serum aus. Die Viruslast ist zudem sehr niedrig oder unterhalb der Nachweisschwelle und die ALT-Werte befinden sich innerhalb der Normspanne. Bei manchen Patienten können (bei normalen ALT-Werten und minimaler nekrotischer/inflammatorischer Aktivität in der Leber und geringen

fibrotischen Veränderungen) HBV-DNA-Werte von über 2.000 bis 20.000 IU/mL nachgewiesen werden. Patienten in diesem Zustand haben ein geringes Risiko, an einer Zirrhose oder einem HCC zu erkranken. Das Risiko eine CHB zu entwickeln bleibt jedoch bestehen. Der Verlust des HBsAg und/oder Serokonversion tritt in etwa 1-3% dieser Patienten pro Jahr auf. Diese Patienten weisen meist niedrige HBsAg-Werte im Serum auf.

**Phase 4: HBeAg-negative CHB:** Diese Phase zeichnet sich durch das Fehlen des HBeAg im Serum bei üblicherweise nachweisbaren anti-HBe aus. Die HBV-DNA-Werte sind dauerhaft oder schwankend moderat bis erhöht, die ALT-Werte schwanken oder sind dauerhaft erhöht und in der Leber ist nekrotische/inflammatorische und fibrotische Aktivität nachweisbar. 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 CHB geht selten in eine spontane Remission über.

**Phase 5: HBsAg-negative Phase:** Diese Phase zeichnet sich durch das Fehlen des HBsAg im Serum aus, während anti-HBc und in manchen Fällen zusätzlich anti-HBs nachweisbar sind. Diese Phase wird auch als „okkulte“ HBV-Infektion bezeichnet. In dieser Phase haben Patienten normale ALT-Werte und im Blut meist – aber nicht immer – einen HBV-DNA-Spiegel unter der Nachweisgrenze während in der Leber häufig HBV-DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA) nachweisbar ist. Tritt der Verlust des HBsAg vor dem Auftreten einer Zirrhose auf, ist die Prognose günstig und das Risiko einer Zirrhose, dekompensierten Lebererkrankung und eines HCC ist reduziert. Hat sich bei Verlust der HBsAg bereits eine Zirrhose entwickelt, besteht für die Patienten weiterhin das Risiko eines HCC und die Patienten sollten dahingehend überwacht werden. Immunsuppression kann bei Patienten in dieser Phase zu einer Reaktivierung der Infektion führen.

Tabelle 3-1: Phasen der CHB

	<b>Transaminasen (ALT)</b>	<b>Viruslast</b>	<b>HBeAg</b>	<b>Leberhistologie</b>
<b>Phase 1: HBeAg-positive CHB- Infektion</b>	normal	erhöht, >10 <sup>7</sup> IU/mL HBV-DNA	positiv	keine bis minimale nekrotische Inflammation und Fibrose
<b>Phase 2: HBeAg-positive CHB</b>	erhöht	erhöht, 10 <sup>4</sup> - 10 <sup>7</sup> IU/mL HBV-DNA	positiv	mäßige bis schwere nekrotische Inflammation und Fibrose
<b>Phase 3: HBeAg-negative CHB- Infektion</b>	normal	niedrig oder nicht nachweisbar, <2.000 IU/mL HBV-DNA <sup>a</sup>	negativ	minimale nekrotische Inflammation und Fibrose
<b>Phase 4: HBeAg- negative CHB</b>	dauerhaft oder schwankend erhöht	dauerhaft oder schwankend moderat bis erhöht, >2.000 IU/mL HBV-DNA	negativ	mäßige bis schwere nekrotische Inflammation und Fibrose

	<b>Transaminasen (ALT)</b>	<b>Viruslast</b>	<b>HBeAg</b>	<b>Leberhistologie</b>
<b>Phase 5: HBsAg-negative Phase</b>	normal	im Blut unter der Nachweisgrenze, in der Leberhäufig nachweisbar	negativ	unterschiedliche Leberbefunde
<p>a: Auch ohne Anzeichen einer CHB können bei einigen Patienten die HBV-DNA-Werte zwischen 2.000 und 20.000 IU/mL liegen.</p> <p>Quelle: modifiziert nach EASL, 2017 [3].</p> <p>ALT=Alaninaminotransferase, CHB=Chronische Hepatitis B, DNA=Desoxyribonukleinsäure, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBsAg=Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, IU=Internationale Einheit</p>				

Ihre klinische Bedeutung erlangt die CHB durch die mit der Zerstörung des Lebergewebes einhergehende fortschreitende Verschlechterung der Leberfunktion. 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, 6]. Aber auch ohne vorliegende Zirrhose haben CHB-Patienten generell ein erhöhtes Risiko, an einem HCC zu erkranken [3].

### **Behandlungsbedürftigkeit der CHB**

Im Zentrum des medizinischen Handelns steht die möglichst frühzeitige Kontrolle der CHB und Bewahrung der Leberfunktion durch antivirale Arzneimittel. Die deutschen und europäischen Leitlinien sehen grundsätzlich alle Patienten mit CHB als Kandidaten für eine antivirale Therapie. 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 und ist daher für die Indikationsstellung nur eingeschränkt verwertbar. 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 ALT-Werten 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].

Da Patienten zwischen 3 und 17 Jahren aufgrund des eher milden Krankheitsverlaufs oft die Kriterien für eine Behandlung nicht erfüllen, sollte in dieser Patientenpopulation eine Therapie sorgfältig abgewogen werden. Laut der European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)-Leitlinie für pädiatrische Patienten

werden zur Indikationsstellung neben HBeAg, HBV-DNA, Leberhistologie und der Vorgeschichte des Patienten (Familienanamnese, Behandlungsvorgeschichte sowie bestehende Lebererkrankungen) vorrangig ALT-Werte herangezogen [3, 14]. Auch die S3-Leitlinie führt aus, dass eine Therapie im Jugendalter nur bei erhöhten Transaminasen sowie einer gewissen Serokonversionswahrscheinlichkeit diskutiert werden sollte [1].

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

Tabelle 3-2: Behandlungsindikationen zur antiviralen Therapie der CHB nach der deutschen Leitlinie

<b>In aller Regel behandlungsbedürftige Patienten</b>	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.
<b>Besonders behandlungsbedürftige Patienten</b>	HBV-DNA-positive Patienten mit deutlicher oder fortschreitender Fibrose.
	Patienten mit (dekompensierter) Zirrhose bei Virusnachweis.
<b>In der Regel nicht behandlungsbedürftige Patienten</b>	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-Oberflächen-Antigen, HBV-DNA=Hepatitis-B-Virus-DNA, IU=Internationale Einheit	

### Zielpopulation von 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 und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zur Behandlung der CHB angewendet [15].

### 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.*

Durch HBV-Infektion entstandene Zirrhose und HCC zählen zu den häufigsten Ursachen für Lebertransplantationen in den letzten 10 Jahren [16]. Die Lebertransplantation stellt die einzige, effektive Behandlung für Patienten mit Lebererkrankungen im Endstadium dar [17]. Allerdings ist diese finale Maßnahme durch limitierte Organspenden, Risiken der Behandlung, Abstoßungsgefahr und die Suche nach einem passenden Spenderorgan erschwert [16, 18].

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 CHB stetig und hat durch die Einführung der Nukleos(t)id-Analoga (NA) einen deutlichen Entwicklungsschritt gemacht [19].

Eine vormals zumeist letale Erkrankung wurde nun zu einer mehrheitlich chronischen Erkrankung. Durch die Einführung der NA und der daraus resultierenden verbesserten Behandlungsoption zur Verhinderung von Lebererkrankungen zeigt sich eine Reduktion der transplantationsbedürftigen lebererkrankten HBV-Patienten. Eine post-operative Behandlung mit NA nach erfolgter Lebertransplantation wird zudem empfohlen [3]. Eine entsprechende Behandlung der CHB sollte möglichst früh und unabhängig vom HBeAg-Status initiiert werden [1, 3, 20].

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, 21, 22].

### **Behandlungsziele**

Ziel der Behandlung von CHB-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 cccDNA des Virus bislang nicht erreicht werden [2, 3, 6, 13]. 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 [23, 24]. Eine klinische Ausheilung

(spontan oder unter Therapie), gemessen als HBsAg-Verlust und/oder Serokonversion zu anti-HBs findet jedoch nur in ca. 1 bis 3% aller CHB-Fälle pro Jahr statt [3].

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 [3, 25].

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, 26]. Ca. 25% der CHB-Patienten, v. a. männliche, sterben an den Folgen dieser Lebererkrankungen [2].

Ein Therapieerfolg bzw. das langfristige Therapieansprechen wird virologisch, biochemisch und histologisch während und nach der Therapie dauerhaft 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 Fibroestadiums bzw. fehlende Progression, Abnahme der entzündlichen Aktivität

Angestrebte Langzeiteffekte sind die Verhinderung von Leberzirrhose, hepatischer Dekompensation, HCC, benötigten Transplantationen und die Verlängerung des Überlebens. Ein weiteres wichtiges Ziel der Therapie stellt auch die Senkung der Infektiosität des Patienten dar [1, 3, 6, 7].

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 (siehe Abschnitt 3.2.1) [1, 5, 6].

### **Die medikamentöse Behandlung der CHB**

Die bisherigen Behandlungsoptionen neben Infektionsprävention (u. a. Impfung) sind sowohl subkutan zu applizierende (PEG-)IFN sowie NA zur oralen antiviralen Therapie. Hiervon stehen für jugendliche CHB-Patienten lediglich PEG-IFN-alfa-2a (eingeschränkt auf jugendliche Patienten mit einer HBeAg-positiven CHB), TDF und ETV (Letzteres eingeschränkt auf Nukleosid-naive jugendliche Patienten) als Behandlungsoptionen zur Verfügung. Die zugelassenen Arzneimittel für die Zielpopulation sind folglich:

- (PEG-)IFN:

- PEG-IFN-alfa-2a (auch für Jugendliche mit HBeAg-positiver CHB)
- IFN-alfa-2a
- IFN-alfa-2b
- NA:
  - Adefovir (ADV)
  - ETV (auch für Nukleosid-naive Jugendliche)
  - Lamivudin (LAM)
  - Telbivudin (LdT)
  - TDF (auch für Nukleosid-naive und –erfahrene Jugendliche)

Die Rationale einer Behandlung mit PEG-IFN ist die zeitlich begrenzte Anwendung. Allerdings ist diese Therapie aufgrund des ungünstigen Sicherheitsprofils für viele Patienten ungeeignet bzw. wird von ihnen abgelehnt [1, 3, 7, 8]. Wie bereits beschrieben kommt es bei einer Behandlung mit PEG-IFN-alfa-2a bei Patienten zwischen 3 und 17 Jahren häufig zu Gewichtsverlust und Wachstumsverzögerungen. Daher muss der erwartete Nutzen der Behandlung vorsichtig gegenüber den bei dieser Patientengruppe in klinischen Studien beobachteten Sicherheitsdaten von Fall zu Fall abgewogen werden. Um das Risiko einer Wachstumsverzögerung zu verringern, sollte laut Fachinformation von Pegasys<sup>®</sup>, wenn möglich, die Behandlung sogar erst nach dem pubertären Wachstumsschub erfolgen [27]. Besonders geeignet für eine kurzzeitige Behandlung mit PEG-IFN sind Hepatitis-B-Patienten, die hohe Transaminasen, nicht zu hohe Virämie (HBV-DNA  $<10^8$  IU/mL) und einen bestimmten Genotyp des HBV (Sub-Genotyp A2) aufweisen [5]. Die Leitlinie der Weltgesundheitsorganisation (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 [1, 3, 6]. Dies spiegelt sich aktuell in den äußerst niedrigen Versorgungsanteilen auch in Deutschland wider, die zeigen, dass (PEG-)IFN wie Pegasys<sup>®</sup> nur noch eine untergeordnete Rolle spielen (Versorgungsanteil Pegasys<sup>®</sup>: 1,6%) [28].

In Tabelle 3-3 ist das virologische Ansprechen der derzeit zugelassenen oralen antiviralen NA zusammengefasst. Zu den oral antiviral wirksamsten NA und dementsprechend von den gängigen Leitlinien empfohlen, zählen TAF, TDF und ETV [3, 6]. Diese weisen zugleich eine hohe Resistenzbarriere auf. Bisher wurden auch in der Langzeitbeobachtung keine Resistenzen gegen TAF bzw. TDF nachgewiesen [3, 29-32]. ETV ist aufgrund des erhöhten Risikos der sekundären Resistenzbildung in LAM-vorbehandelten Patienten nicht zugelassen [21, 33]. Das erhöhte Risiko ergibt sich durch die Tatsache, dass bereits zwei der drei nötigen Mutationen für eine Resistenzbildung gegen ETV durch die LAM-Vorbehandlung mit Resistenzbildung vorhanden sind und selektiert werden [30]. Bereits nach einem Jahr unter LAM-Therapie weisen 15 bis 30% der Patienten eine Resistenz auf, nach 5 Jahren können es bis zu 70% sein [34]. 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 [35]. Die Tatsache, dass LAM 1999 als erstes NA auf dem europäischen Markt für die Indikation Hepatitis B zugelassen wurde [36] und viele Jahre marktführend war, stellt die heutige Therapie der CHB 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 (ohne Kreuzresistenzen mit LAM oder ETV) erfolgen [21, 33]. Die einheitliche Empfehlung der nationalen und internationalen Leitlinien bei LAM-Resistenz oder nicht ausreichendem Therapieansprechen unter LAM ist jedoch der Therapiewechsel auf TAF/TDF oder auch eine Kombinationstherapie von LAM mit TAF/TDF [1, 6-8, 13].

Tabelle 3-3: Wirksamkeit von oralen antiviralen Substanzen in der Therapie der Hepatitis B bei therapienaiven Patienten<sup>a</sup>.

		Nukleosid-Analoga			Nukleotid-Analoga	
		LAM	LdT	ETV	ADV	TDF
Tagesdosis		100 mg	600 mg	0,5 mg (1 mg bei LAM-Resistenz)	10 mg	245 mg
HBeAg-positive Patienten Woche 48/52	HBV-DNA <300-400 K/mL	36-40%	60%	67%	13-21% <400 K/mL	76%
	Anti-HBe-Serokonversion	18-22%	23%	21%	12-18%	21%
	ALT-Normalisierung	60-75%	77%	68%	48-54%	68%
HBeAg-positive Patienten Jahre 2-5	HBV-DNA <300-400 K/mL	39-48% (2J)	56% (2J)	80% (2J) 94% (5J, 1mg)	n. a.	78% (3J)
	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, 1mg)	n. a.	n. a.
HBeAg-negative Patienten Woche 48/52	HBV-DNA <300-400 K/mL	72%	88%	90%	51-63% <400 K/mL	93%
	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	
		LAM	LdT	ETV	ADV	TDF
Resistenz-entwicklung (genotypische Resistenz und/oder virologischer Durchbruch)	Woche 48/52	10-32%	3-5%	<0,5% <sup>b</sup>	0%	0%
	Woche 96/104	22-42%	9-25%	<0,5% <sup>b</sup>	3-20%	0%
	3 Jahre	bis 53%	n. a.	<0,5% <sup>b</sup>	11%	0%
	4 Jahre	bis 70%	n. a.	1,2%	18%	n. a.
	5 Jahre	bis 74%	n. a.	1,2%	29% <sup>c</sup> , 20-65% <sup>d</sup>	n. a.
	6 Jahre	bis 76%	n. a.	1,2%		n. a.

Quelle: Modifiziert nach Cornberg et al., 2011 [1]; Datenquellen zu den einzelnen NA: LAM [37-43], LdT [41, 44, 45], ETV [37, 46-51], ADV [52-56], TDF [56-58].

a: Das biochemische Ansprechen ist in verschiedenen Studien unterschiedlich definiert worden (Normalisierung der Transaminasen oder Abfall der ALT auf <1,25-fach (ETV) oder <1,3-fach (LdT) oberhalb des oberen Normwerts).

b: Bei LAM-resistenten Patienten betrug die kumulative Wahrscheinlichkeit einer genotypischen Resistenz gegen ETV 6% nach 1 Jahr, 15% nach 2 Jahren, 36% nach 3 Jahren, 47% nach 4 Jahren, 51% nach 5 Jahren und 57% nach 6 Jahren.

c: Bei HBeAg-negativen Patienten.

d: 20% HBeAg-positiv, 65% bei HBeAg-positiven LAM-resistenten Patienten.

ADV=Adefovir, ALT=Alaninaminotransferase, anti-HBe=Antikörper gegen Hepatitis-B-e-Antigen, ETV=Entecavir, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV-DNA=Hepatitis-B-Virus-DNA, K/mL=Kopien pro Milliliter, LAM=Lamivudin, LdT=Telbivudin, n. a.=nicht angegeben, TDF=Tenofoviridisoproxil

Das hohe virologische Ansprechen sowie die hohe Resistenzbarriere von TDF spiegeln sich in den aktuellen Versorgungsdaten wider [28]. So wurden von April 2017 bis März 2018 in etwa die Hälfte (48,5%) der CHB-Patienten mit TDF behandelt [28]. Durch die jahre- bzw. lebenslange Therapie, die aufgrund der erhöhten Lebenserwartung durch die NA 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 (TFV) 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) [22]; schwere renale Nebenwirkungen sind selten. Dabei ist die Gefahr renaler Ereignisse insbesondere bei Vorschädigungen erhöht [59]. Potentiell kann es auch zu einer Abnahme der Knochendichte und infolgedessen Osteopenie, Osteomalazie und Osteoporose kommen [60].

### Tenofovirafenamid (TAF)

Im Gegensatz zu TDF weist der neue Wirkstoff TAF eine hohe Stabilität im Plasma auf [59, 61] und wird nach unveränderter Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt erst in den Zielzellen, den Hepatozyten, in die aktive Form (TFV-Diphosphat) umgewandelt. TAF ist somit kein Substrat renaler Tubulustransportsysteme. Auch bei einer bestehenden Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl] von  $\geq 15$  mL/min oder bei Hämodialysepatienten mit einer CrCl <15 mL/min) kann TAF ohne Anpassung der Dosis verabreicht werden [62]. Außerdem ermöglicht der Prodrug-Metabolismus von TAF eine erhebliche Reduktion der Tagesdosis im Vergleich zu TDF (245 mg Tenofoviridisoproxil

entsprechend 300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat im Vergleich zu 25 mg TAF (entsprechend 28 mg TAF-Fumarat) [22, 62]. 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 [60].

In den direkt vergleichenden Zulassungsstudien GS-US-320-0108 und GS-US-320-0110 sowie deren China-Kohorten wurde TAF im Vergleich zu TDF in therapie-naiven und therapieerfahrenen erwachsenen Patienten untersucht. In der Meta-Analyse basierend auf allen vier Studien zeigt sich hinsichtlich der Normalisierung der ALT-Serumwerte (Biochemisches Ansprechen) ein statistisch signifikanter Vorteil für therapie-naive erwachsene Patienten unter Behandlung mit TAF im Vergleich zu einer Behandlung mit TDF. Hinsichtlich der Wirksamkeitsparameter Virologisches und Serologisches Ansprechen zeigt TAF gegenüber TDF vergleichbare Ergebnisse (siehe Modul 4A der vorliegenden Nutzenbewertung).

Diese guten Ergebnisse der Wirksamkeitsparameter werden durch vorteilhafte Daten bei wichtigen Parametern zur Sicherheit u. a. in Bezug auf Knochen- und Nierenfunktion sowie Lebererkrankungen ergänzt. So zeigt die auf allen vier Studien basierende Meta-Analyse signifikante Vorteile für TAF im Vergleich zu TDF hinsichtlich Veränderung der Knochendichte in der Hüfte und der Wirbelsäule, dies sowohl für therapie-naive als auch therapieerfahrene Erwachsene. Außerdem sind unter TAF auch signifikante Vorteile hinsichtlich der glomerulären Filtrationsrate (Veränderung Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault [ $eGFR_{CG}$ ] und Veränderung Kreatinin-basierte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI [ $eGFR_{CKD-EPI Cr}$ ]) zu verzeichnen. Hinsichtlich Lebererkrankungen (Hepatische Fibrose und Zirrhose [High Level Term]) zeigen sich in der Meta-Analyse signifikante Vorteile von TAF gegenüber TDF für die Teilpopulation der HBeAg-positiven, therapie-naiven Patienten (siehe Modul 4A der vorliegenden Nutzenbewertung).

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 das nebenwirkungsträchtige PEG-IFN-alfa-2a (nur für jugendliche Patienten mit HBeAg-positiver CHB) sowie TDF und ETV, letzteres jedoch nur

für Nukleosid-naive jugendliche Patienten, zur Verfügung steht. Aufgrund des metabolischen Profils von TAF ist bei Patienten mit CHB und Nierenfunktionsstörungen (CrCl von  $\geq 15$  mL/min oder bei Hämodialysepatienten mit einer CrCl  $< 15$  mL/min) keine Dosisanpassung erforderlich [62].

### 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. 257 Mio. leben mit einer CHB [6, 63]. Die durch HBV verursachte Mortalität ist hoch: 2015 starben weltweit 887.000 Menschen an den Folgen einer HBV-Infektion, davon der Großteil an einer Zirrhose oder an einem HCC als Folge der CHB [63-65].

Die Kontrolle und Behandlung der CHB sind aufgrund ihrer hohen Morbidität und Mortalität und ihres Ansteckungsrisikos ein wichtiges Anliegen öffentlicher Gesundheitswesen [66]. 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 Identifizierung potentiell infektiöser Personen, um Neuinfektionen zu vermeiden und mögliche Epidemien zu verhindern. Ein weiterer wichtiger Aspekt dieser Erfassungssysteme ist das Monitoring der epidemiologischen Immunität, um den Verlauf bzw. den Erfolg einer Impfkampagne zu verfolgen.

Die Häufigkeit der HBV unterscheidet sich stark, je nach geografischer Region. In der Westpazifik-Region und in Afrika wird von einer Prävalenz von ca. 6% chronisch HBV-Infizierter ausgegangen. Die Prävalenz in der Region Südostasien und im östlichen Mittelmeerraum wird auf 2 bis 3% geschätzt. In Europa liegt die Prävalenz bei unter 2% und mit unter 1% ist sie in den Regionen Amerikas am niedrigsten [63, 65].

Die ungleiche Verteilung der Häufigkeit geht mit einer ungleichen geografischen Verteilung der bekannten genetischen Varianten des HBV (Genotypen) einher. Während der Genotyp A, am häufigsten in Nordamerika, Europa (speziell der Sub-Genotyp A2) und Afrika vorkommt, sind die Genotypen B und C in Ostasien stark vertreten. In Indien und Südeuropa ist hingegen

der Genotyp D und in Subsahara-Afrika der Genotyp E prävalent. Der Genotyp D ist zusätzlich in vielen weiteren Weltregionen verbreitet. Die Genotypen F und H konnten in den indigenen Völkern Südamerikas identifiziert werden, wohingegen besonders häufig eine CHB-Infektion des Genotyp G bei Geschlechtsverkehr zwischen Männern übertragen wird. Der Genotyp I ist im südlichen China und Vietnam prävalent [31].

In Deutschland werden HBV-Infektionen entsprechend dem Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz) als meldepflichtige Erkrankungen beim RKI zentral erfasst und registriert. Im Jahr 2016 – dem letzten vollständig verfügbaren Auswertungsjahr – wurden 3.006 Fälle von HBV-Infektionen entsprechend der Referenzdefinition<sup>1</sup> gemeldet [67]. Aus den gemeldeten Fällen kann nicht ohne weiteres geschlossen werden, ob es sich um eine akute Neuinfektion oder um eine neuentdeckte CHB 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 Bundesgesundheitsurvey (1998 bis 2001, BGS98) und die Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (2008 bis 2011, DEGS1), da sie eine repräsentative Stichprobe als Grundlage für bundesweite Hochrechnungen untersuchen [68]. 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. [69] und Wolfram et al. [70] 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. Wolfram et al. identifizierten in einem Hausarzt-basierten Screening von 21.008 Personen eine Prävalenz der CHB von 0,52%.

---

<sup>1</sup> 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 CHB
Bundesgesundheitsurvey (BGS98) [68] <sup>a</sup>	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) [68]	Repräsentative Stichprobe (N=7.047), 18 bis 79-Jährige 2008-2011	0,3% (95%-KI: 0,2-0,6)
Kohortenstudie [69]	Zufallsstichprobe, Kleinstadt in Südwestdeutschland (N=2.256), Erwachsene 2002	0,7%
Kohortenstudie [70]	Kohorte aus Patienten von 51 Hausarztpraxen in Nordrhein-Westfalen (N=21.008) 2012-2013	0,52%

a: Aufgrund der Erhebung vor dem in den Neunzigerjahren gestarteten HBV-Impfprogramm nicht mehr repräsentativ.  
CHB=Chronische Hepatitis B, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse

Zusammenfassend kann von einer Prävalenz der CHB 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 bis 1,1) gegenüber 0,2% (0,1 bis 0,4) bei Frauen [68]. Eine größere Häufigkeit von männlichen Patienten zeigt sich auch in den Meldedaten des RKI. Von insgesamt 23.651 Meldungen von Fällen entsprechend der Referenzdefinition im Zeitraum von 2001 bis 2017 waren 15.851 Fälle (67,0%) männlichen Patienten zugeordnet und 7.665 Fälle (32,4%) weiblichen (135 unbekannt) (siehe Abbildung 2) [71]. In den Daten des RKI zeigt sich, dass die meisten Referenzfallmeldungen in den Jahren 2001 bis 2017 von Patienten im mittleren Erwachsenenalter (ca. Mitte 20 bis Mitte 50 Jahre alt) stammen. 22.477 (95,0%) der gemeldeten Patienten sind 18 Jahre oder älter, 1.143 (4,8%) sind Kinder und Jugendliche, davon 904 (3,8%) im Alter von 12 bis 17 Jahren (31 Meldungen ohne Altersangabe) (siehe Abbildung 2) [71].

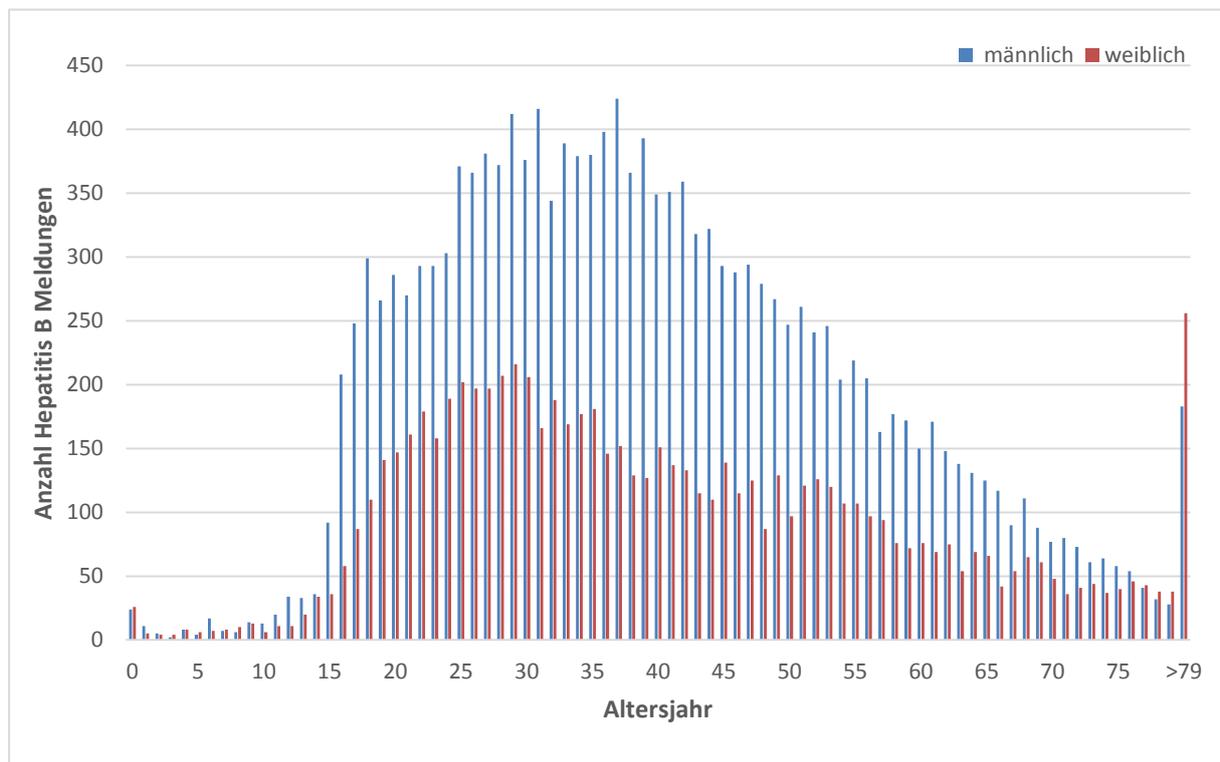


Abbildung 2: RKI Hepatitis-B-Meldungen nach jeweils gültiger Referenzdefinition im Zeitraum 2001 bis 2017 – Alters und Geschlechtsverteilung

Datenquelle: RKI, 2018 [71] Datenabfrage 4. Juli 2018.

RKI=Robert Koch-Institut

## HBV-Genotypen

Historisch vorherrschend ist in Deutschland, ebenso wie in anderen zentraleuropäischen Ländern, die Infektion mit HBV des Genotyps A [12, 72, 73]. Der klinische Alltag der CHB 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 [74] aus 1.535 Patienten mit CHB 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%) [74]. 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, 15,0% 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 68,1% [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 ([75], Abbildung 3) als auch die in den repräsentativen Screening-Untersuchungen berichteten Werte betreffend [68]. Andererseits muss durch eine erhöhte 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 klinisch-labordiagnostischen Falldefinition auf einem nahezu stabilen/leicht zurückgehendem Niveau, rein labordiagnostisch festgestellte Fälle ohne klinische Symptome sind leicht zurückgehend.

Betrachtet man hingegen labordiagnostisch festgestellte Fälle, bei denen keine weiteren Angaben zur klinischen Symptomatik vorliegen, so zeigt sich seit dem Jahr 2015 ein starker Anstieg der Fallzahlen ([75], Abbildung 3). Im Infektionsepidemiologischen Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten des RKI für das Jahr 2016 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, gerade in Bundesländern mit besonders hohen Inzidenzen bzw. einem starken Anstieg ist das vermehrte Testen von Flüchtlingen aus Regionen mit hoher Hepatitis B-Prävalenz. 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 [67].

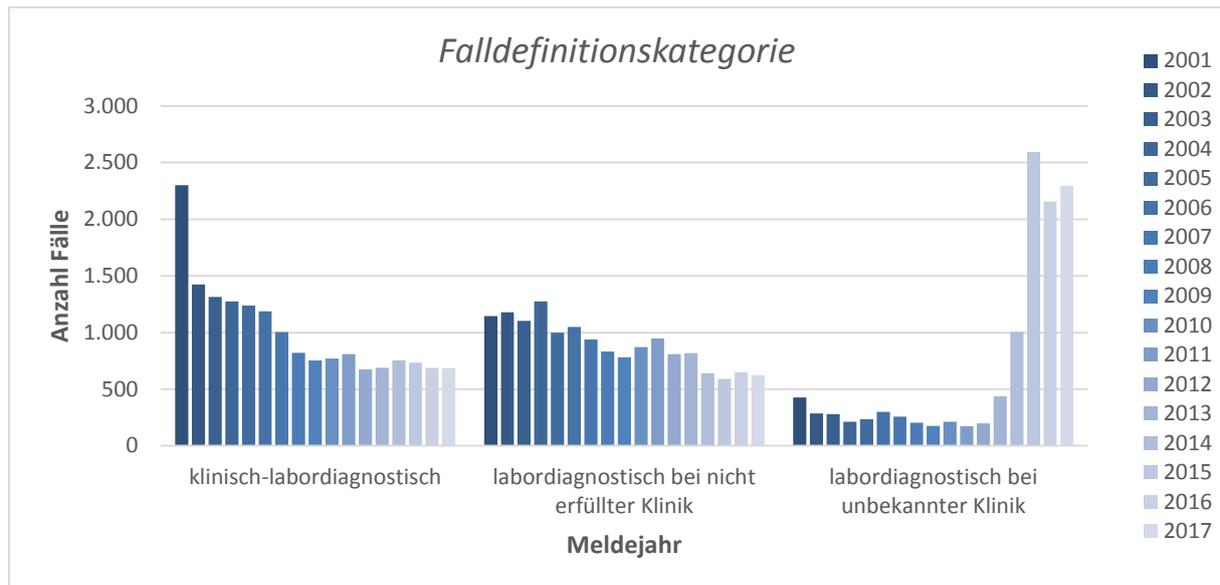


Abbildung 3: Entwicklung der Hepatitis-B-Meldungen beim RKI nach dem Infektionsschutzgesetz.

Datenquelle : RKI, 2018 [75], Datenabfrage 4. Juli 2018.

RKI=Robert Koch-Institut

In Tabelle 3-5 ist eine lineare Extrapolation der Fallzahlen bis 2023 auf Basis der RKI-Daten aus den Jahren 2008 bis 2017 dargestellt. Demnach lässt sich bei Betrachtung der klinisch-laboridiagnostischen Falldefinition und der rein laboridiagnostisch festgestellten Fälle ohne klinische Symptome ein weiterer Rückgang der Fälle erwarten. Auf eine Extrapolation der laboridiagnostischen Fallzahlen mit unbekanntem klinischem Bild wurde aufgrund der unsicheren Datenlage verzichtet.

Tabelle 3-5: Lineare Extrapolation der Fallzahlen bis 2023 auf Basis der Daten des RKI aus den Jahren 2008 bis 2017

Jahr	klinisch-labordiagnostische Fälle	labordiagnostische Fälle bei nicht erfülltem klinischen Bild	labordiagnostische Fälle bei unbekanntem klinischen Bild
2008	822	832	205
2009	754	781	177
2010	770	872	212
2011	809	949	174
2012	676	811	199
2013	690	819	439
2014	755	641	1.006
2015	733	591	2.593
2016	688	650	2.157
2017	685	625	2.295
2018	671	587	-
2019	658	556	-
2020	646	525	-
2021	634	494	-
2022	621	463	-
2023	609	432	-

Datenquelle: [75]. Datenabfrage: 4. Juli 2018.  
Lineare Extrapolation der Fallzahlen bis 2023 auf Basis der Daten des RKI aus den Jahren 2008 bis 2017, --die Unsicherheit der Datengrundlage lässt eine sinnvolle Extrapolation nicht zu.  
RKI=Robert Koch-Institut

Zusammenfassend lässt sich eine leicht abnehmende Entwicklung der Fallzahlen der CHB 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](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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
TAF	14.238-45.054	12.430-39.332
GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, TAF=Tenofoviralafenamid		

*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 bis 0,7% von erwachsenen Personen mit CHB auszugehen [68-70]. Da keine Angaben zur Prävalenz der CHB 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<sup>2</sup>. Ausgehend von einer Bevölkerung im Alter von über 12 Jahren von 73.710.702 [77] sind zwischen 221.132 und 515.975 Personen chronisch mit HBV infiziert. 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 [68], ist die untere Grenze dieser Spanne sehr wahrscheinlich etwas zu hoch eingeschätzt.

Zur Bestimmung der Anzahl behandlungsbedürftiger 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 [70] berichten in einer Reihenuntersuchung von 21.008 Personen, dass unter

<sup>2</sup> TAF ist zugelassen für Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg. Aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) geht hervor, dass das Durchschnittsgewicht 12-jähriger Jungen bei 47,3 kg (46,2 kg–48,5 kg) und 12-jähriger Mädchen bei 50,3 kg (49,0 kg–51,5 kg) liegt [76]. Deshalb wurde die Annahme getroffen, dass alle Jugendlichen im Alter von 12 Jahren mindestens 35 kg wiegen. Hierdurch kann es zu einer geringfügigen Überschätzung der Zielpopulation kommen.

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 CHB sind dies 32.506 bis 75.848 Patienten. In den Untersuchungen von Wolfram et al. [70] und Fischer et al. [74] 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 CHB). Die Untergrenze nach Wolfram et al. definiert exakt die Kriterien der behandlungsbedürftigen Patientenpopulation [70], wird aber aufgrund der kleinen Kohorte mit den Werten von Fischer et al. ergänzt [74]. 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 **14.238 bis 45.054 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 [74], 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 April 2017 bis März 2018 einen hochgerechneten Verbrauch von antiviralen Arzneimitteln in Deutschland, der 8.538.247 Behandlungstagen entspricht [28]. Bei 365 Behandlungstagen pro Jahr ergibt dies eine Patientenpopulation von ca. 23.392 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 Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) Versicherten bestimmt. Es wurde aus aktuellen Zahlen zum Bevölkerungsstand im Jahr 2017 (82.740.900) [78] und den entsprechenden Zahlen der GKV-Versicherten (72.229.000) ein GKV-Anteil von ca. 87,3% errechnet [79]. Die Zielpopulation beträgt somit **12.430 bis 39.332 Patienten**. Der G-BA gibt im Nutzenbewertungsverfahren der Ersteinreichung von TAF eine ähnliche Größenordnung der Zielpopulation (Patienten ab 12 Jahren) an (12.400 bis 38.100) [80].

Tabelle 3-7: Herleitung der Größe der Zielpopulation

<b>Population</b>	<b>Faktor</b>	<b>Patientenzahl<sup>a</sup></b>	<b>Quelle(n)</b>
Prävalenz chronisch HBV-Infizierte in Deutschland	0,3-0,7%	221.132-515.975	[68-70]
- davon mit HBV-DNA über 2.000 IU/mL	14,7%	32.506-75.848	[70]
- davon mit Transaminase-Wert (ALT) über der oberen Grenze des Normwertes	43,8-59,4%	<b>14.238-45.054</b>	[70, 74]
- davon in der GKV versichert	87,3%	<b>12.430–39.332</b>	[77, 79]
a: Gerundete Werte. Die einzelnen Berechnungsschritte wurden mit ungerundeten Werten durchgeführt. ALT=Alaninaminotransferase, DNA=Desoxyribonukleinsäure, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HBV-DNA=Hepatitis-B-Virus-DNA, IU=Internationale Einheit			

### 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
TAF	Therapienaive erwachsene Patienten mit CHB	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	6.655-21.060
	Therapieerfahrene erwachsene Patienten mit CHB	Keine Zusatznutzen-aussage möglich <sup>a</sup>	5.401-17.092
	Therapienaive jugendliche Patienten (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit CHB	Keine Zusatznutzen-aussage möglich <sup>b</sup>	206-651
	Therapieerfahrene jugendliche Patienten (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit CHB	Keine Zusatznutzen-aussage möglich <sup>b</sup>	167-529
a: Die identifizierten Studien waren nicht für die Zusatznutzenableitung geeignet. b: Es wurden keine Studien für die Zusatznutzenableitung identifiziert. CHB=Chronische Hepatitis B, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, TAF=Tenofoviralfenamid			

*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 sowie deren China-Kohorten 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 (therapienaiv bzw. therapieerfahren) und Alter (Erwachsene vs. Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg).

### Alter

Die Größe der gesamten Zielpopulation berechnet sich aus einer Gesamtpopulation der mindestens 12 Jahre alten Bevölkerung von 73.710.702 Personen [77]. Diese setzt sich zusammen aus 69.051.391 Erwachsenen und 4.659.311 Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren. Dies entspricht einem Anteil von ca. 6,3% Jugendlichen. 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 [67, 68]. Deshalb kann bei Jugendlichen von einer niedrigeren Prävalenz ausgegangen werden. Fischer et al. [74] 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 [77]. Unter den beim RKI im Zeitraum von 2001 bis 2017 eingegangenen Meldungen stellen die Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren nur einen Anteil von 3,8% dar [71] (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 (6,3%) berücksichtigt, so wäre eine Überschätzung dieser Teilpopulation die Folge. Zur Berechnung der Population der Jugendlichen mit CHB wird deshalb von einem Anteil von 3,0% ausgegangen.

### **Vortherapie**

Die Unterteilung in therapienaive vs. therapieerfahrene Patienten erfolgt auf Basis einer Querschnittstudie von Fischer et al. [74]. 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).

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 bis 17 Jahren) kann allerdings von einem höheren Anteil therapienaiver, CHB-Patienten ausgegangen werden. Im Jahr 2012 wurde mit TDF das erste Arzneimittel zur Behandlung der Hepatitis B bei Jugendlichen zugelassen. Vorherige Behandlungen waren off-label. 2014 folgte für Nukleosid-naive Jugendliche die Zulassung für ETV, im Jahr 2017 für Jugendliche mit HBeAg-positiver CHB die Zulassung für PEG-IFN-alfa-2a [22, 27, 81].

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

Vorbehandlung	Alter
Therapienaiv (55,2%) 6.861-21.711	Erwachsene (97%) 6.655-21.060
	Jugendliche (3%) 206-651
Therapieerfahren (44,8%) 5.568-17.621	Erwachsene (97%) 5.401-17.092
	Jugendliche (3%) 167-529
Behandlungsstatus nach Fischer et al. (2012) [74]; Anzahl und Verteilung von Jugendlichen und Erwachsenen: Schätzung auf Basis der Meldungen des RKI und der Angaben der deutschen Leitlinie [1, 71], bezogen auf die in Tabelle 3-7 errechnete Zielpopulation, die in der gesetzlichen Krankversicherung versichert ist. Die einzelnen Berechnungsschritte wurden mit ungerundeten Werten und auf Basis der ungerundeten Zielpopulation durchgeführt. RKI=Robert Koch-Institut	

### 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 sowie der 2018

publizierten Aktualisierung 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 gesucht. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

Zur Beschreibung der Epidemiologie der CHB und zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation wurde nach für Deutschland relevanten Datenquellen in medizinischen Datenbanken und auf den Internetseiten des RKI gesucht. Darüber hinaus wurde mittels orientierender Recherchen gesucht. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

Zur Ableitung der Größe der Zielpopulation wurde auf die identifizierten Publikationen sowie 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.
- [2] Yuen MF, Ahn SH, Chen DS, Chen PJ, Dusheiko GM, Hou JL, et al. Chronic Hepatitis B Virus Infection: Disease Revisit and Management Recommendations. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(4):286-94.
- [3] European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;62(2):370-98.
- [4] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 30. 26. Juli 2018.
- [5] Robert Koch-Institut. RKI Ratgeber für Ärzte. Hepatitis B und D vom Mai 2016, aktualisiert Februar 2018. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_HepatitisB.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisB.html). [Zugriffsdatum: 05.07.2018].
- [6] World Health Organization (WHO). Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. 2015.

- [7] Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016;63(1):261-83.
- [8] Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-99.
- [9] 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. *Comp Hepatol*. 2004;3(1):8.
- [10] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*. 2004;350(11):1118-29.
- [11] Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. *World J Gastroenterol*. 2014;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. *Pol J Microbiol*. 2015;64(1):15-21.
- [13] European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012;57(1):167-85.
- [14] Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, Lacaille F, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol*. 2013;59(4):814-29.
- [15] Gilead Sciences International Ltd. EPAR Produktinformation Tenofovir Alafenamide - Annex I, II, III. Letztes Update: 6. Juni 2018.
- [16] 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). *J Hepatol*. 2012;57(3):675-88.
- [17] Ferrarese A, Zanetto A, Gambato M, Bortoluzzi I, Nadal E, Germani G, et al. Liver transplantation for viral hepatitis in 2015. *World J Gastroenterol*. 2016;22(4):1570-81.
- [18] Akamatsu N, Sugawara Y. Primary biliary cirrhosis and liver transplantation. *Intractable Rare Dis Res*. 2012;1(2):66-80.
- [19] 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. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(1):16-34.
- [20] 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 J Gastroenterol*. 2016;35(2):75-82.
- [21] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation. Baraclude® 0,5 mg/1 mg Filmtabletten. Stand: April 2016.
- [22] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation. Viread® 245 mg Filmtabletten. Stand: April 2017.
- [23] Liaw YF. Impact of therapy on the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis*. 2013;17(3):413-23.
- [24] Petersen J, Dandri M. Optimal therapy for chronic hepatitis B: hepatitis B virus combination therapy? *Liver Int*. 2015;35 Suppl 1:114-20.
- [25] Sundaram V, Kowdley K. Management of chronic hepatitis B infection. *BMJ*. 2015;351:h4263.

- [26] 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. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(2):243-51.
- [27] Roche Registration Ltd. Fachinformation. Pegasys® 90/135/180 Mikrogramm. Stand: März 2018.
- [28] IMS Health GmbH. IMS Pharmascope HBV Market. March 2018.
- [29] Zoulim F, Durantel D. Antiviral therapies and prospects for a cure of chronic hepatitis B. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(4).
- [30] Müller C. Therapie der chronischen Hepatitis B: Resistenzmechanismen gegen Hemmer der HBV-Polymerase. *J Gastroenterol Hepatol Erkr.* 2009;7(4):7-10.
- [31] Tong S, Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *J Hepatol.* 2016;64(1 Suppl):S4-S16.
- [32] Buti M, Riveiro-Barciela M, Esteban R. Long-term safety and efficacy of nucleo(t)side analogue therapy in hepatitis B. *Liver Int.* 2018;38 Suppl 1:84-9.
- [33] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation. Baraclude® 0,05 mg/ml Lösung. Stand: April 2016.
- [34] 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. *Clin Mol Hepatol.* 2015;21(2):131-40.
- [35] 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). *J Infect Dis.* 2016;213(1):39-48.
- [36] European Medicines Agency. EPAR summary for the public. Zeffix. Lamivudin. EMA/342742/2016 EMEA/H/C/000242. 2016.
- [37] 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. *N Engl J Med.* 2006;354(10):1001-10.
- [38] 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. *N Engl J Med.* 1999;341(17):1256-63.
- [39] 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. *J Med Virol.* 2010;82(4):684-91.
- [40] 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. *N Engl J Med.* 1998;339(2):61-8.
- [41] Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2007;357(25):2576-88.
- [42] 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;119(1):172-80.
- [43] 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. *Antivir Ther.* 2007;12(8):1295-303.

- [44] 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 antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2005;129(2):528-36.
- [45] 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;136(2):486-95.
- [46] 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-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*. 2009;16(11):784-9.
- [47] 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;51(2):422-30.
- [48] 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. *N Engl J Med*. 2006;354(10):1011-20.
- [49] Lampertico P, Viganò M, Facchetti F. Effectiveness of Entecavir for nucleoside-naïve, HBeAg-negative chronic hepatitis B patients in clinical practice: A two-year multicenter cohort study in 311 patients. *J Hepatol*. 2010;52:S389.
- [50] 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. *J Hepatol*. 2010;52(4):493-500.
- [51] 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-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology*. 2009;49(5):1503-14.
- [52] 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;131(6):1743-51.
- [53] 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. *N Engl J Med*. 2003;348(9):800-7.
- [54] 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. *Antivir Ther*. 2010;15(2):235-41.
- [55] 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. *N Engl J Med*. 2003;348(9):808-16.
- [56] 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. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2442-55.
- [57] 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;140(1):132-43.
- [58] 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;51(1):73-80.

- [59] 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. *J Hepatol.* 2015;62(3):533-40.
- [60] (dagnä) DAnÄidVH-IeV. Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Genvoya® (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid) am 22. April 2016.
- [61] 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. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(5):1898-906.
- [62] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation. Vemlidy® 25 mg Filmtabletten (Tenofoviralfenamid). Stand: März 2018.
- [63] World Health Organization (WHO). Global Hepatitis Report. 2017.
- [64] 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;380(9859):2095-128.
- [65] World Health Organization (WHO). Hepatitis B. Fact sheet. Letztes Update: Juli 2018. Verfügbar unter: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>. [Zugriffsdatum: 27.08.2018].
- [66] Bundesministerium für Gesundheit und 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.
- [67] Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2016. Datenstand: 1. März 2017.
- [68] Poethko-Muller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS, et al. [Epidemiology of hepatitis A, B, and C among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2013;56(5-6):707-15.
- [69] 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. *Z Gastroenterol.* 2014;52(6):558-63.
- [70] Wolfram 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. *J Hepatol.* 2015;62(6):1256-64.
- [71] Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0 - HBV nach Alter und Geschlecht 2001 bis 2017. 2018. Verfügbar unter: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx>. [Zugriffsdatum: 04.07.2018].
- [72] 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.
- [73] Schaefer S. Hepatitis B virus: significance of genotypes. *J Viral Hepat.* 2005;12(2):111-24.

- [74] Fischer C, Mauss S, Zehnter E, Bokemeyer B, Heyne R, Huppe D. [Epidemiology and clinical characteristics of patients with chronic hepatitis B (CHB) in Germany - results of a nationwide cross-sectional study]. *Z Gastroenterol.* 2012;50(1):22-9.
- [75] Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0 - HBV nach Jahr und Falldefinition 2001 bis 2017. 2018. Verfügbar unter: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx>. [Zugriffsdatum: 04.07.2018].
- [76] Stolzenberg H, Kahl H, Bergmann KE. [Body measurements of children and adolescents in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2007;50(5-6):659-69. Epub 2007/05/22.
- [77] Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes. Datenstand: Dezember 2016. 2018. Verfügbar unter: [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=18B901FD0BD6BCC2E5EF50EA58F08ABD.tomcat\\_GO\\_2\\_3?operation=previous&levelindex=2&levelid=1530693205934&step=2](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=18B901FD0BD6BCC2E5EF50EA58F08ABD.tomcat_GO_2_3?operation=previous&levelindex=2&levelid=1530693205934&step=2). [Zugriffsdatum: 04.07.2018].
- [78] Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand zum 30.09.2017. 2018. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html). [Zugriffsdatum: 04.07.2018].
- [79] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juni 2018.
- [80] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tenofoviralfenamid. Vom 21. September 2017.
- [81] European Medicines Agency. Assessment Report Baraclude. Procedure No. EMEA/H/C/000623/II/0041. 2014.

### 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)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Therapienaive Erwachsene</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Tenofoviralfenamid	<b>Therapienaive Erwachsene mit CHB</b>	oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich	365	365 Tage/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapien:				
Tenofoviridisoproxil	<b>Therapienaive Erwachsene mit CHB</b>	oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich	365	365 Tage/Jahr
Entecavir	<b>Therapienaive Erwachsene mit CHB</b>	oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich	365	365 Tage/Jahr
PEG-Interferon-alfa-2a	<b>Therapienaive Erwachsene mit CHB</b>	1 Injektion pro Woche	max. 48 Behandlungen	1 Tag/Woche, max. 48 Tage/Jahr
Interferon-alfa-2a	<b>Therapienaive Erwachsene mit CHB</b>	3 Injektionen pro Woche (jeden 2. Tag)	max. 52-78 Behandlungen	Jeden 2. Tag, max. 52-78 Tage/Jahr
Interferon-alfa-2b	<b>Therapienaive Erwachsene mit CHB</b>	3 Injektionen pro Woche (jeden 2. Tag)	max. 52-78 Behandlungen	Jeden 2. Tag, max. 52-78 Tage/Jahr
<b>Therapienaive Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Tenofoviralfenamid	<b>Therapienaive Jugendliche mit CHB</b>	oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich	365	365 Tage/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapien:				
Tenofoviridisoproxil	<b>Therapienaive Jugendliche mit CHB</b>	oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich	365	365 Tage/Jahr
Entecavir <sup>a</sup>	<b>Therapienaive Jugendliche mit CHB</b>	oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich	365	365 Tage/Jahr
<b>Therapieerfahrene Erwachsene</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Tenofoviralfenamid	<b>Therapieerfahrene Erwachsene mit CHB</b>	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)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapien (Behandlungsoptionen für eine individuelle antivirale Therapie):				
Tenofoviridisoproxil	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB	oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich	365	365 Tage/Jahr
Entecavir	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB	oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich	365	365 Tage/Jahr
Adefovir	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB	oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich	365	365 Tage/Jahr
Telbivudin	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB	oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich	365	365 Tage/Jahr
Lamivudin <sup>b</sup>	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB	oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich	365	365 Tage/Jahr
PEG-Interferon-alfa-2a	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB	1 Injektion pro Woche	max. 48 Behandlungen	1 Tag/Woche, max. 48 Tage/Jahr
Interferon-alfa-2a	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB	3 Injektionen pro Woche (jeden 2. Tag)	max. 52-78 Behandlungen	Jeden 2. Tag, max. 52-78 Tage/Jahr
Interferon-alfa-2b	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB	3 Injektionen pro Woche (jeden 2. Tag)	max. 52-78 Behandlungen	Jeden 2. Tag, max. 52-78 Tage/Jahr
<b>Therapieerfahrene Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Tenofoviralfenamid	<b>Therapieerfahrene</b> Jugendliche mit CHB	oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich	365	365 Tage/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Tenofoviridisoproxil	<b>Therapieerfahrene</b> Jugendliche mit CHB	oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich	365	365 Tage/Jahr
<p>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.</p> <p>a: Entecavir ist indiziert zur Behandlung von Nukleosid-naiven jugendlichen Patienten [1].</p> <p>b: Laut Fachinformation ist Lamivudin bei Vorliegen einer dekompensierten Lebererkrankung in Kombination mit einem zweiten Arzneimittel, das keine Kreuzresistenz gegen Lamivudin aufweist, einzunehmen [2].</p> <p>CHB=Chronische Hepatitis B, PEG=Polyethylenglykol</p>				

*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 und IFN-alfa-2b werden dreimal in der Woche (alle zwei Tage) injiziert mit einer Behandlungsdauer von maximal vier bis sechs Monaten und somit ergeben sich maximal 52 bis 78 Behandlungen pro Jahr [8, 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)
<b>Therapienaive Erwachsene</b>			
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Tenofoviralfenamid	<b>Therapienaive</b> Erwachsene mit CHB	oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapien:			
Tenofovirdisoproxil	<b>Therapienaive</b> Erwachsene mit CHB	oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich	365
Entecavir	<b>Therapienaive</b> Erwachsene mit CHB	oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich	365
PEG-Interferon-alfa-2a	<b>Therapienaive</b> Erwachsene mit CHB	1 Injektion pro Woche	max. 48 Behandlungen

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Interferon-alfa-2a	<b>Therapienaive</b> Erwachsene mit CHB	3 Injektionen pro Woche (jeden 2. Tag)	max. 52-78 Behandlungen
Interferon-alfa-2b	<b>Therapienaive</b> Erwachsene mit CHB	3 Injektionen pro Woche (jeden 2. Tag)	max. 52-78 Behandlungen
<b>Therapienaive Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)</b>			
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Tenofoviralfenamid	<b>Therapienaive</b> Jugendliche mit CHB	oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapien:			
Tenofovirdisoproxil	<b>Therapienaive</b> Jugendliche mit CHB	oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich	365
Entecavir <sup>a</sup>	<b>Therapienaive</b> Jugendliche mit CHB	oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich	365
<b>Therapieerfahrene Erwachsene</b>			
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Tenofoviralfenamid	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB	oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapien (Behandlungsoptionen für eine individuelle antivirale Therapie):			
Tenofovirdisoproxil	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB	oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich	365
Entecavir	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB	oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich	365
Adefovir	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB	oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich	365
Telbivudin	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB	oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich	365
Lamivudin <sup>b</sup>	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB	oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich	365
PEG-Interferon-alfa-2a	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB	1 Injektion pro Woche	max. 48 Behandlungen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Interferon-alfa-2a	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB	3 Injektionen pro Woche (jeden 2. Tag)	max. 52-78 Behandlungen
Interferon-alfa-2b	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB	3 Injektionen pro Woche (jeden 2. Tag)	max. 52-78 Behandlungen
<b>Therapieerfahrene Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)</b>			
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Tenofoviralfenamid	<b>Therapieerfahrene</b> Jugendliche mit CHB	oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie:			
Tenofovirdisoproxil	<b>Therapieerfahrene</b> Jugendliche mit CHB	oral, 1 Tablette täglich, kontinuierlich	365
<p>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.</p> <p>a: Entecavir ist indiziert zur Behandlung von Nukleosid-naiven jugendlichen Patienten [1].  b: Laut Fachinformation ist Lamivudin bei Vorliegen einer dekompensierten Lebererkrankung in Kombination mit einem zweiten Arzneimittel, das keine Kreuzresistenz gegen Lamivudin aufweist, einzunehmen [2].</p> <p>CHB=Chronische Hepatitis B, PEG=Polyethylenglykol</p>			

### 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	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Therapienaive Erwachsene</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Tenofoviralfenamid	<b>Therapienaive Erwachsene mit CHB</b>	365	25 mg	9,125 g (25 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapien:				
Tenofovirdisoproxil	<b>Therapienaive Erwachsene mit CHB</b>	365	245 mg	89,425 g (DDD: 245 mg)
Entecavir	<b>Therapienaive Erwachsene mit CHB</b>	365	0,5 mg- 1 mg	182,5-365 mg (DDD: 0,5 mg)
PEG-Interferon-alfa-2a	<b>Therapienaive Erwachsene mit CHB</b>	48	180 µg	8,64 mg (DDD: 26 µg)
Interferon-alfa-2a	<b>Therapienaive Erwachsene mit CHB</b>	max. 52 bis 78	6- 10,5 Mio. IE <sup>b</sup>	312-819 Mio. IE <sup>b</sup> (DDD: 2 Mio. IE)
Interferon-alfa-2b	<b>Therapienaive Erwachsene mit CHB</b>	52-78	5-10 Mio. IE <sup>b</sup>	276-780 Mio. IE <sup>b</sup> (DDD: 2 Mio. IE <sup>b</sup> )
<b>Therapienaive Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Tenofoviralfenamid	<b>Therapienaive Jugendliche mit CHB</b>	365	25 mg	9,125 g (25 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapien:				
Tenofovirdisoproxil	<b>Therapienaive Jugendliche mit CHB</b>	365	245 mg	89,425 g (DDD: 245 mg)
Entecavir <sup>c</sup>	<b>Therapienaive Jugendliche mit CHB</b>	365	0,5 mg	182,5 mg (DDD: 0,5 mg)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Therapieerfahrene Erwachsene</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Tenofoviralfenamid	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB	365	25 mg	9,125 g (25 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapien (Behandlungsoptionen für eine individuelle antivirale Therapie):				
Tenofovirdisoproxil	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB	365	245 mg	89,425 g (DDD: 245 mg)
Entecavir	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB	365	0,5 mg- 1 mg <sup>a</sup>	182,5-365 mg (DDD: 0,5 mg)
Adefovir	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB	365	10 mg	3,65 g (DDD: 10 mg)
Telbivudin	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB	365	600 mg	219 g (DDD: 600 mg)
Lamivudin	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB <sup>d</sup>	365	100 mg	36,5 g (DDD: 300 mg)
PEG-Interferon-alfa-2a	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB	48	180 µg	8,64 mg (DDD: 26 µg)
Interferon-alfa-2a	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB	max. 52 bis 78	6- 10,5 Mio IE <sup>b</sup>	312 bis 819 Mio IE <sup>b</sup> (DDD: 2 Mio IE)
Interferon-alfa-2b	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB	max. 52 bis 78	5-10 Mio. IE <sup>b</sup>	276 bis 780 Mio. IE <sup>b</sup> (DDD: 2 Mio IE)
<b>Therapieerfahrene Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Tenofoviralfenamid	<b>Therapieerfahrene</b> Jugendliche mit CHB	365	25 mg	9,125 g (25 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Tenofovirdisoproxil	<b>Therapieerfahrene</b> Jugendliche mit CHB	365	245 mg	89,425 g (DDD: 245 mg)
<p>a: Entecavir liegt in der Dosierung 0,5 mg und 1 mg vor. Die Dosierungsempfehlung sieht vor, dass Nukleosid-naive Patienten mit kompensierter Lebererkrankung mit 0,5 mg behandelt werden. Lamivudin-refraktäre Patienten und Patienten mit dekomensierter Lebererkrankung werden mit 1 mg behandelt [1].</p> <p>b: 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.</p> <p>c: Entecavir ist indiziert zur Behandlung von Nukleosid-naiven jugendlichen Patienten [1].</p> <p>d: Laut Fachinformation ist Lamivudin bei Vorliegen einer dekomensierten Lebererkrankung in Kombination mit einem zweiten Arzneimittel, das keine Kreuzresistenz gegen Lamivudin aufweist, einzunehmen [2].</p> <p>CHB=Chronische Hepatitis B, DDD=tägliche Erhaltungsdosis, IE=Internationale Einheit, PEG=Polyethylenglykol</p>				

*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 angegebenen Dosen entsprechen den in den jeweiligen Fachinformationen vorgesehenen Dosierungen. Die oralen antiviralen NA 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 Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018 entnommen [10].

ETV liegt in der Dosierung 0,5 mg und 1 mg vor. Die Dosierungsempfehlung sieht vor, dass Nukleosid-naive erwachsene Patienten mit kompensierter Lebererkrankung mit 0,5 mg behandelt werden. LAM-refraktäre erwachsene Patienten und erwachsene Patienten mit dekomensierter Lebererkrankung werden mit 1 mg behandelt. Für jugendliche Nukleosid-naive Patienten ist eine Dosierung von 0,5 mg indiziert [1].

PEG-IFN-alfa-2a wird bei erwachsenen Patienten einmal pro Woche in einer Einzeldosis von 180 µg injiziert. Dies entspricht einer DDD von 26 µg [7, 10].

IFN-alfa-2a wird zur Behandlung der CHB laut Fachinformation dreimal pro Woche in einer Einzeldosis von 2,5 bis 5 Mio.IE pro Quadratmeter Körperoberfläche (KOF) injiziert. Bei

einer durchschnittlichen Körpergröße von 172 cm und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,0 kg [11] und daraus folgend einer durchschnittlichen KOF von ca. 1,92 m<sup>2</sup> ergibt dies Einzeldosen von 4,8 bis 9,6 Mio. IE. IFN-alfa-2a liegt als Fertigarzneimittel in Einmalspritzen zu 3 und 4,5 sowie 6 und 9 Mio. IE vor, wobei die Einmalspritzen zu 4,5 Mio. IE nur in einer Packungsgröße von 30 Spritzen verfügbar sind. Zur Darstellung der Einzeldosen wird von einer Einmalspritze zu 6 Mio. IE für die untere Grenze und von einer Kombination aus einer Einmalspritze zu 4,5 Mio. IE. und einer Einmalspritze zu 6 Mio. IE für die obere Grenze ausgegangen. Der entsprechende Verwurf ist in Tabelle 3-13 dargestellt. 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 [10].

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	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) <sup>a</sup>
			3	4,5	6		
Zweckmäßige Vergleichstherapie:							
Interferon-alfa-2a	<b>Therapienaive</b> Erwachsene mit CHB	4,8			1	6	312-468
		9,6		1	1	10,5	546-819
Interferon-alfa-2a	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB <sup>b</sup>	4,8			1	6	312-468
		9,6		1	1	10,5	546-819
a: Max. 52 bis 78 Behandlungen. b: Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie. CHB=Chronische Hepatitis B, IE=Internationale Einheit							

IFN-alfa-2b wird zur Behandlung der CHB laut Fachinformation alle zwei Tage in einer Einzeldosis von 5 bis 10 Mio. IE injiziert. Es stehen (Mehrfachdosierungs-)Pens mit 18, 30 und 60 Mio. IE zur Verfügung. Die jeweils günstigste Kombination inklusive Verwurf wurde zur Berechnung des Verbrauchs zugrunde gelegt. Einem Pen mit 18 Mio. IE sind gemäß Fachinformation Dosierungen zwischen 1,5 und 6 Mio. IE entnehmbar. Einem Pen mit 60 Mio. IE sind gemäß Fachinformation 12 Dosierungen zu 5 Mio. IE oder 6 Dosierungen zu 10 Mio. IE entnehmbar. Die Spanne der Jahrestherapiekosten ergibt sich aus dem kurzen/niedrigdosierten (52 Anwendungen von 5 Mio. IE) und dem langen/hochdosierten (78 Anwendungen von 10 Mio. IE) Therapieschema. Das kurze/niedrigdosierte Therapieschema setzt sich zusammen aus 4 Pens (2 Packungen à 2 Pens) mit je 60 Mio. IE und 2 Pens (1 Packung à 2 Pens) mit 18 Mio. IE, aufgrund der verfügbaren Verpackungsgrößen entsteht ein Verwurf von 16 Mio. IE; Das lange/hochdosierte Therapieschema setzt sich zusammen aus 12 Pens (1 Packung à 8 Pens und 2 Packungen à

2 Pens) mit je 60 Mio. IE sowie 2 Pens (1 Packung à 2 Pens) mit 30 Mio. IE (siehe Tabelle 3-14). Es entsteht kein Verwurf. Die Behandlung ist begrenzt auf eine Dauer von maximal vier bis sechs Monaten [9]. Die hinterlegte DDD beträgt 2 Mio. IE [10].

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Exakter Verbrauch pro Gabe (Mio. IE)	Exakter Verbrauch pro Jahr (Mio. IE) <sup>a</sup>	Verfügbare Packungsgrößen (Mio. IE)				Verbrauch pro Jahr mit Verwurf (Mio. IE) <sup>a</sup>
				2x 18	2x 30	2x 60	8x 60	
Zweckmäßige Vergleichstherapie:								
Interferon- alfa-2b	Therapienaive Erwachsene mit CHB	5	<b>260</b>	<b>1</b>		<b>2</b>		<b>276</b>
			390		1	3		420
		10	520		1		1	540
			<b>780</b>		<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>780</b>
Interferon- alfa-2b	Therapie- erfahrene Erwachsene mit CHB <sup>b</sup>	5	<b>260</b>	<b>1</b>		<b>2</b>		<b>276</b>
			390		1	3		420
		10	520		1		1	540
			<b>780</b>		<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>780</b>
a: 52 bis 78 Behandlungen. b: Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie. CHB=Chronische Hepatitis B, IE=Internationale Einheit								

### 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 Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) 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 die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der 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.

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Tenofoviralfenamid (Vemlidy®)	344,14 € (30 Filmtabletten à 25 mg, N1)	323,93 € (Rabatte: 1,77 € + 18,45 €)
	1.010,42 € (3x30 Filmtabletten à 25 mg, N3)	953,32 € (Rabatte: 1,77 € + 55,34 €)
Vergleichstherapien:		
Tenofoviridisoproxil (Tenofoviridisoproxil Amneal)	725,33 € (90 Filmtabletten à 245 mg, N3)	689,66 € (Rabatte: 1,77 € + 33,90 €)
Adefovir (Hepsera®)	2.015,48 € (3x30 Tabletten à 10 mg, N3)	1.884,57 € (Rabatte: 1,77 € + 111,83 € + 17,31 €)
Entecavir (Entecavir beta)	1.058,87 € (90 Filmtabletten à 0,5 mg, N3)	1.007,37 € (Rabatte: 1,77 € + 49,73 €)
	1.068,87 € (90 Filmtabletten à 1 mg, N3)	1.016,90 € (Rabatte: 1,77 € + 50,20 €)
Telbivudin (Sebivo®)	1.603,60 € (98 Filmtabletten à 600 mg, N3)	1.513,52 € (Rabatte: 1,77 € + 88,31 €)
Lamivudin (Lamivudin Mylan)	235,39 € (84 Filmtabletten à 100 mg, N3)	222,97 € (Rabatte: 1,77 € + 10,65 €)
PEG-Interferon-alfa-2a (Pegasys®)	3.362,30 € (12 Fertigspritzen/-pens à 180 µg, N3)	3.095,35 € (Rabatte: 1,77 € + 188,75 € + 76,43 €)
Interferon-alfa-2a (Roferon®-A)	1.669,17 € (30 Fertigspritzen à 4,5 Mio. IE, N3)	1.575,35 € (Rabatte: 1,77 € + 92,05 €)
	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 €)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Interferon-alfa-2b (IntronA <sup>®</sup> )	548,32 € (2 Pens à 18 Mio. IE, N2)	516,80 € (Rabatte: 1,77 € + 29,75 €)
	882,36 € (2 Pens à 30 Mio. IE, N2)	832,35 € (Rabatte: 1,77 € + 48,24 €)
	1.647,11 € (2 Pens à 60 Mio. IE, N2)	1.554,55 € (Rabatte: 1,77 € + 90,79 €)
	6.143,60 € (8 Pens à 60 Mio. IE, N3)	5.794,24 € (Rabatte: 1,77 € + 347,59€)
IE=Internationale Einheit, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, PEG=Polyethylenglykol		

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

Den Kostenberechnungen wurden die in der Lauer-Taxe (Stand vom 15. Juli 2018) ausgewiesenen Apothekenverkaufspreise 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 § 130a SGB V Abs. 1 von 7%, für Generika ein Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 1 von 6%, sowie gegebenenfalls ein Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a 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 kostengünstigsten Packungen in den erforderlichen Wirkstärken zur Darstellung der Einzeldosen ausgewählt.

Für IFN-alfa-2a (Tabelle 3-16) und IFN-alfa-2b (Tabelle 3-17) ist die Auswahl der kostengünstigsten Packungskombinationen nachfolgend dargestellt.

Tabelle 3-16: Kostengünstigste Packungskombinationen pro Patient bei der Therapie mit Interferon-alfa-2a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Verbrauch pro Gabe mit Verwurf (Mio. IE)	Verbrauch pro Jahr mit Verwurf (Mio. IE) <sup>a</sup> Spanne: Min Max	Verwendete Packungsgrößen (Anzahl Fertigspritzen x Mio. IE) <sup>b</sup>		
				30x4,5	6x6	30x6
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Interferon-alfa-2a	Therapienaive Erwachsene mit CHB	6-10,5	312		4	1
			819	3	3	2
Interferon-alfa-2a	Therapieerfahrene Erwachsene mit CHB <sup>c</sup>	6-10,5	312		4	1
			819	3	3	2
<p>a: Darstellung der maximalen Spanne aus Verbrauch pro Gabe und Anzahl der Behandlungen (max. 52 bis 78 Behandlungen).</p> <p>b: Die Verwendung von Packungsgrößen mit 3 bzw. 9 Mio. IE führen zu höheren Therapiekosten und wird deshalb nicht dargestellt.</p> <p>c: Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie.</p> <p>CHB=Chronische Hepatitis B, IE=Internationale Einheit</p>						

Tabelle 3-17: Kostengünstigste Packungskombinationen pro Patient bei der Therapie mit Interferon-alfa-2b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Verbrauch pro Gabe mit Verwurf (Mio. IE)	Verbrauch pro Jahr mit Verwurf (Mio. IE) <sup>a</sup> Spanne: Min Max	Verwendete Packungsgrößen (Anzahl Pens x Mio. IE) <sup>b</sup>			
				2x18	2x30	2x60	8x60
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Interferon-alfa-2b	Therapienaive Erwachsene mit CHB	5-10	276	1		2	
			780		1	2	1
Interferon-alfa-2b	Therapieerfahrene Erwachsene mit CHB <sup>c</sup>	5-10	276	1		2	
			780		1	2	1
<p>a: Darstellung der maximalen Spanne aus Verbrauch pro Gabe und Anzahl der Behandlungen (max. 52 bis 78 Behandlungen).</p> <p>b: Die Verwendung der Packungsgrößen 8 Pens à 18 Mio. IE bzw. 9 Pens à 30 Mio. IE führt zu höheren Therapiekosten und wird deshalb nicht dargestellt.</p> <p>c: Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie.</p> <p>CHB=Chronische Hepatitis B, IE=Internationale Einheit</p>							

### 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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder 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 3-18: 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
<b>Therapienaive Erwachsene</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Tenofovir-alafenamid	<b>Therapienaive</b> Erwachsene mit CHB	keine	keine	keine

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

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
Zweckmäßige Vergleichstherapien:				
Tenofoviridisoproxil	<b>Therapienaive</b> Erwachsene mit CHB	Nierenfunktionsprüfung (CrCl und Phosphat im Serum)	CrCl: vor der Behandlung, 2-4 Wochen und 3 Monate nach Behandlungsbeginn, dann alle 3-6 Monate Phosphat im Serum: 2-4 Wochen und 3 Monate nach Behandlungsbeginn, dann alle 3-6 Monate	Erstes Jahr: 5-6x Folgejahr: 2-4x Erstes Jahr: 4-5x Folgejahr: 2-4x
Entecavir	<b>Therapienaive</b> Erwachsene mit CHB	keine	keine	keine
PEG-Interferon-alfa-2a	<b>Therapienaive</b> Erwachsene mit CHB	Schilddrüsenfunktion  Blutwerte    Biochemische Tests	Schilddrüsenfunktion (TSH und fT4): vor Therapiebeginn Vollständiger Blutstatus und mikroskopische Differenzierung: vor Therapiebeginn, nach 2 und 4 Wochen, danach alle 4 Wochen Kalium, Calcium, Natrium, Glukose, GOT, GPT, sowie Protein, Bilirubin und Kreatinin im Serum: vor Therapiebeginn, dann alle 4 Wochen	1x <sup>a</sup>  14x <sup>a</sup>  13x <sup>a</sup>
Interferon-alfa-2a	<b>Therapienaive</b> Erwachsene mit CHB	keine	keine	keine

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

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
Interferon-alfa-2b	<b>Therapienaive</b> Erwachsene mit CHB	Augenuntersuchung  Blutwerte    Biochemische Tests	Augenuntersuchung zu Therapiebeginn Vollständiger Blutstatus und mikroskopische Differenzierung: vor Therapiebeginn, dann in der 1., 2., 4., 8., 12. und 16. Woche und danach jeden zweiten Monat  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	1x  7-8x <sup>b</sup>    7-8x <sup>b</sup>
<b>Therapienaive Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Tenofovir-alafenamid	<b>Therapienaive</b> Jugendliche mit CHB	keine	keine	keine
Zweckmäßige Vergleichstherapien:				
Tenofovirdisoproxil	<b>Therapienaive</b> Jugendliche mit CHB	Nierenfunktionsprüfung (CrCl und Phosphat im Serum)	CrCl: vor der Behandlung, 2-4 Wochen und 3 Monate nach Behandlungsbeginn, dann alle 3-6 Monate  Phosphat im Serum: 2-4 Wochen und 3 Monate nach Behandlungsbeginn, dann alle 3-6 Monate	Erstes Jahr: 5-6x Folgejahr: 2-4x  Erstes Jahr: 4-5x Folgejahr: 2-4x
Entecavir <sup>c</sup>	<b>Therapienaive</b> Jugendliche mit CHB	keine	keine	keine

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

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
<b>Therapieerfahrene Erwachsene</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Tenofovir-alafenamid	<b>Therapieerfahrene Erwachsene mit CHB</b>	keine	keine	keine
Zweckmäßige Vergleichstherapien (Behandlungsoptionen für eine individuelle antivirale Therapie):				
Tenofovirdisoproxil	<b>Therapieerfahrene Erwachsene mit CHB</b>	Nierenfunktionsprüfung (CrCl und Phosphat im Serum)	CrCl: vor der Behandlung, 2-4 Wochen und 3 Monate nach Behandlungsbeginn, dann alle 3-6 Monate Phosphat im Serum: 2-4 Wochen und 3 Monate nach Behandlungsbeginn, dann alle 3-6 Monate	Erstes Jahr: 5-6x Folgejahr: 2-4x  Erstes Jahr: 4-5x Folgejahr: 2-4x
Entecavir	<b>Therapieerfahrene Erwachsene mit CHB</b>	keine	keine	keine
Adefovir	<b>Therapieerfahrene Erwachsene mit CHB</b>	Nierenfunktionsprüfung (CrCl und Phosphat im Serum)	CrCl: Vor Beginn, im ersten Jahr alle 4 Wochen und dann alle 3 Monate Phosphat im Serum: Im ersten Jahr alle 4 Wochen und dann alle 3 Monate	Erstes Jahr: 14x Folgejahre: 4x  Erstes Jahr: 13x Folgejahre: 4x
Telbivudin	<b>Therapieerfahrene Erwachsene mit CHB</b>	keine	keine	keine
Lamivudin	<b>Therapieerfahrene Erwachsene mit CHB</b>	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
PEG-Interferon-alfa-2a	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB	Schilddrüsenfunktion  Blutwerte   Biochemische Tests	Schilddrüsenfunktion (TSH und fT4): vor Therapiebeginn  Vollständiger Blutstatus und mikroskopische Differenzierung: vor Therapiebeginn, nach 2 und 4 Wochen, danach alle 4 Wochen  Kalium, Calcium, Natrium, Glukose, GOT, GPT, sowie Protein, Bilirubin und Kreatinin im Serum: vor Therapiebeginn, dann alle 4 Wochen	1x <sup>a</sup>  14x <sup>a</sup>  13x <sup>a</sup>
Interferon-alfa-2a	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB	keine	keine	keine
Interferon-alfa-2b	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB	Augenuntersuchung  Blutwerte   Biochemische Tests	Augenuntersuchung zu Therapiebeginn  Vollständiger Blutstatus und mikroskopische Differenzierung: vor Therapiebeginn, dann in der 1., 2., 4., 8., 12. und 16. Woche und danach jeden zweiten Monat  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	1x  7-8x <sup>b</sup>  7-8x <sup>b</sup>

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
<b>Therapieerfahrene Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Tenofovir-alafenamid	<b>Therapieerfahrene Jugendliche mit CHB</b>	keine	keine	keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Tenofovirdisoproxil	<b>Therapieerfahrene Jugendliche mit CHB</b>	Nierenfunktionsprüfung (CrCl und Phosphat im Serum)	CrCl: Vor der Behandlung, 2-4 Wochen und 3 Monate nach Behandlungsbeginn, dann alle 3-6 Monate  Phosphat im Serum: 2-4 Wochen und 3 Monate nach Behandlungsbeginn, dann alle 3-6 Monate	Erstes Jahr: 5-6x Folgejahr: 2-4x  Erstes Jahr: 4-5x Folgejahr: 2-4x
a: Berechnet auf eine maximale Behandlungsdauer von 48 Wochen. b: Berechnet auf eine maximale Behandlungsdauer von 4 bis 6 Monaten. c: ETV ist indiziert zur Behandlung von Nukleosid-naiven jugendlichen Patienten [1]. CHB=Chronische Hepatitis B, CrCl=Kreatinin-Clearance, ETV=Entecavir, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, GOT=Alaninaminotransferase, GPT=Aspartataminotransferase, fT4=Freies Thyroxin, TSH=Thyreoida-stimulierendes Hormon, PEG=Polyethylenglykol				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die in Tabelle 3-18 aufgeführten Leistungen wurden anhand der Angaben der jeweiligen Fachinformation von Tenofovirdisoproxil Amneal, Hepsera<sup>®</sup>, Pegasys<sup>®</sup> und IntronA<sup>®</sup> identifiziert [3, 5, 7, 9].

Vor Therapiebeginn sowie zur Überwachung des Krankheitsverlaufs und des Therapieerfolgs werden generell bei der Behandlung von Patienten mit CHB 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:

TDF: Es wird empfohlen, die CrCl bei allen Patienten vor Beginn der Therapie mit TDF zu berechnen und die Nierenfunktion (CrCl 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 (CrCl und Phosphat im Serum) und einer zusätzlichen CrCl-Bestimmung im ersten Jahr (somit insgesamt fünf bis sechs) und zwei bis vier Nierenfunktionsbestimmungen in den Folgejahren.

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

Dies entspricht 13 Nierenfunktionsbestimmungen (CrCl und Phosphat im Serum) im ersten Jahr und einer zusätzlichen CrCl-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 von 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.

Darüber hinaus bestehen entsprechend den Fach- und Gebrauchsinformationen bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT keine weiteren regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen [1-9]. Somit sind weitere hierfür anfallende Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht zu berücksichtigen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 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 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	EBM	Kosten pro Leistung in Euro
Bestimmung Thyrotropin (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:		
Gesamteiweiß	32056	0,25 €
Glukose	32057	0,25 € + 0,80 € <sup>a</sup>
Bilirubin gesamt	32058	0,25 €
Triglyzeride	32063	0,25 €
Kreatinin (Jaffé-Methode)	32066	0,25 € + 0,80 € <sup>a</sup>
Kalium	32081	0,25 € + 0,80 € <sup>a</sup>
Calcium	32082	0,25 € + 0,80 € <sup>a</sup>
Natrium	32083	0,25 € + 0,80 € <sup>a</sup>
Phosphor anorganisch	32086	0,40 €
Leberfunktion:		
GOT (ALT)	32069	0,25 € + 0,80 € <sup>a</sup>
GPT (AST)	32070	0,25 € + 0,80 € <sup>a</sup>
Bestimmung der endogenen CrCl	32124	0,80 €
Augenärztliche Grundpauschale <sup>b</sup>	06211	13,53 €
<p>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.</p> <p>b: Aufgrund der Altersverteilung der Krankheitsfälle (siehe Abbildung 2) wird die Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr verwendet (ab Beginn des 60. Lebensjahr beträgt die Augenärztliche Grundpauschale 15,95 €).</p> <p>ALT=Alaninaminotransferase, AST=Aspartataminotransferase, CrCl=Kreatinin-Clearance, EBM=Einheitlicher Bewertungsmaßstab, fT4=Freies Thyroxin, TSH=Thyreoida-stimulierendes Hormon, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung.</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Einzelkosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ergeben sich aus den im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) hinterlegten Werten (Stand: 3. Quartal 2018) [12].

*Geben Sie in Tabelle 3-20 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 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-19 (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 3-20: 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
<b>Therapienaive Erwachsene</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Tenofoviralfenamid	<b>Therapienaive Erwachsene mit CHB</b>	keine	0 €	0 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien:				
Tenofovirdisoproxil	<b>Therapienaive Erwachsene mit CHB</b>	CrCl	Erstes Jahr: 4,00 €-4,80 €	Erstes Jahr: 26.620,00 €- 101.088,00 €
			Folgejahre: 1,60 €-3,20 €	Folgejahre: 10.648,00 €- 67.392,00 €
		Phosphat im Serum	Erstes Jahr: 1,60 €-2,00 €	Erstes Jahr: 10.648,00 €- 42.120,00 €
			Folgejahre: 0,80 €-1,60 €	Folgejahre: 5.324,00 €- 33.696,00 €

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

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	<b>Therapienaive</b> Erwachsene mit CHB	keine	0 €	0 €
PEG-Interferon-alfa-2a	<b>Therapienaive</b> Erwachsene mit CHB	Schilddrüsen-funktion (TSH und fT4) Blutstatus/ Differenzierung Biochemische Tests (Kalium, Calcium,	6,70 € <sup>a</sup> 21,00 € <sup>a</sup> 91,65 € <sup>a</sup>	44.588,50 € - 141.102,00 € <sup>a</sup> 139.755,00 € - 442.260,00 € <sup>a</sup> 609.930,75 € - 1.930.149,00 € <sup>a</sup>
Interferon-alfa-2a	<b>Therapienaive</b> Erwachsene mit CHB	keine	0 €	0 €
Interferon-alfa-2b	<b>Therapienaive</b> Erwachsene mit CHB	Augenuntersuchung Blutstatus/ Differenzierung Biochemische Tests (Kalium, Calcium, Natrium, Glukose, GOT, GPT, sowie Protein, Bilirubin und Kreatinin im Serum) Triglyzeride	13,53 € <sup>b</sup> 10,50 € - 12,00 € <sup>b</sup> 49,35 € - 56,40 € <sup>b</sup> 1,75 € - 2,00 € <sup>b</sup>	90.042,15 € - 284.941,80 € <sup>b</sup> 69.877,50 € - 252.720,00 € <sup>b</sup> 328.424,25 € - 1.187.784,00 € <sup>b</sup> 11.646,25 € - 42.120,00 € <sup>b</sup>
<b>Therapienaive Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Tenofovirafenamid	<b>Therapienaive</b> Jugendliche mit CHB	keine	0 €	0 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien:				
Tenofovirdisoproxil	<b>Therapienaive</b> Jugendliche mit CHB	CrCl  Phosphat im Serum	Erstes Jahr: 4,00 € - 4,80 € Folgejahre: 1,60 € - 3,20 € Erstes Jahr: 1,60 € - 2,00 € Folgejahre: 0,80 € - 1,60 €	Erstes Jahr: 824,00 € - 3.124,80 € Folgejahre: 329,60 € - 2.083,20 € Erstes Jahr: 329,60 € - 1.302,00 € Folgejahre: 164,80 € - 1.041,60 €
Entecavir	<b>Therapienaive</b> Jugendliche mit CHB <sup>c</sup>	keine	0 €	0 €

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

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
<b>Therapieerfahrene Erwachsene</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Tenofoviralfenamid	<b>Therapieerfahrene Erwachsene mit CHB</b>	keine	0 €	0 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien (Behandlungsoptionen für eine individuelle antivirale Therapie):				
Tenofovirdisoproxil	<b>Therapieerfahrene Erwachsene mit CHB</b>	CrCl  Phosphat im Serum	Erstes Jahr: 4,00 €-4,80 €  Folgejahre: 1,60 €-3,20 €  Erstes Jahr: 1,60 €-2,00 €  Folgejahre: 0,80 €-1,60 €	Erstes Jahr: 21.604,00 €- 82.041,60 €  Folgejahre: 8.641,60 €- 54.694,40 €  Erstes Jahr: 8.641,60 €- 34.184,00 €  Folgejahre: 4.320,80 €- 27.347,20 €
Entecavir	<b>Therapieerfahrene Erwachsene mit CHB</b>	keine	0 €	0 €
Adefovir	<b>Therapieerfahrene Erwachsene mit CHB</b>	CrCl  Phosphat im Serum	Erstes Jahr: 11,20 €  Folgejahre: 3,20 €  Erstes Jahr: 5,20 €  Folgejahre: 1,60 €	Erstes Jahr: 60.491,20 €- 191.430,40 €  Folgejahre: 17.283,20 € - 54.694,40 €  Erstes Jahr: 28.085,20 € - 88.878,40 €  Folgejahre: 8.641,60 €- 27.347,20 €
Telbivudin	<b>Therapieerfahrene Erwachsene mit CHB</b>	keine	0 €	0 €
Lamivudin	<b>Therapieerfahrene Erwachsene mit CHB</b>	keine	0 €	0 €

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

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
PEG-Interferon-alfa-2a	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB	Schilddrüsen-funktion (TSH und fT4)	6,70 € <sup>a</sup>	36.186,70 €- 114.516,40 € <sup>a</sup>
		Blutstatus/ Differenzierung	21,00 € <sup>a</sup>	113.421,00 €- 358.932,00 € <sup>a</sup>
		Biochemische Tests (Kalium, Calcium, Natrium, Glukose, GOT, GPT, sowie Protein, Bilirubin und Kreatinin im Serum)	91,65 € <sup>a</sup>	495.001,65 €- 1.566.481,80 € <sup>a</sup>
Interferon-alfa-2a	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB	keine	0 €	0 €
Interferon-alfa-2b	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB	Augenuntersuchung	13,53 € <sup>b</sup>	73.075,53 €- 231.254,76 € <sup>b</sup>
		Blutstatus/ Differenzierung	10,50 €- 12,00 € <sup>b</sup>	56.710,50 €- 205.104,00 € <sup>b</sup>
		Biochemische Tests (Kalium, Calcium, Natrium, Glukose, GOT, GPT, sowie Protein, Bilirubin und Kreatinin im Serum)	49,35 €- 56,40 € <sup>b</sup>	266.539,35 €- 963.988,80 € <sup>b</sup>
		Triglyzeride	1,75 €-2,00 € <sup>b</sup>	9.451,75 €- 34.184,00 € <sup>b</sup>

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

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
<b>Therapieerfahrene Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Tenofoviralfenamid	<b>Therapieerfahrene Jugendliche mit CHB</b>	keine	0 €	0 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Tenofovirdisoproxil	<b>Therapieerfahrene Jugendliche mit CHB</b>	CrCl  Phosphat im Serum	Erstes Jahr: 4,00 €-4,80 €  Folgejahre: 1,60 €-3,20 €  Erstes Jahr: 1,60 €-2,00 €  Folgejahre: 0,80 €-1,60 €	Erstes Jahr: 668,00 €- 2.539,20 €  Folgejahre: 267,20 €- 1.692,80 €  Erstes Jahr: 267,20 €- 1.058,00 €  Folgejahre: 133,60 €- 846,40 €
a: Berechnet auf eine maximale Behandlungsdauer von 48 Wochen. b: Berechnet auf eine maximale Behandlungsdauer von 4 bis 6 Monaten. c: ETV ist indiziert zur Behandlung von Nukleosid-naiven jugendlichen Patienten [1]. CHB=Chronische Hepatitis B, CrCl=Kreatinin-Clearance, ETV=Entecavir, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, GOT=Alaninaminotransferase, GPT=Aspartataminotransferase, fT4=Freies Thyroxin, TSH=Thyreoida-stimulierendes Hormon, PEG=Polyethylenglykol				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 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 3-21: 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 <sup>a</sup>
<b>Therapienaive Erwachsene</b>			
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Tenofoviralfenamid	<b>Therapienaive</b> Erwachsene mit CHB	3.866,22 €	25.729.694,10 €- 81.422.593,20 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien:			
Tenofovirdisoproxil	<b>Therapienaive</b> Erwachsene mit CHB	Erstes Jahr: 2.796,95 € + 5,60 € <u>2.802,55 €</u>  2.796,95 € + 6,80 € <u>2.803,75 €</u>  <u>Spanne:</u> <u>2.802,55 €-2.803,75 €</u>  Folgejahre: 2.796,95 € + 2,40 € <u>2.799,35 €</u>  2.796,95 € + 4,80 € <u>2.801,75 €</u>  <u>Spanne:</u> <u>2.799,35 €-2.801,75 €</u>	Erstes Jahr: 18.650.970,25 €- 59.046.975,00 €      Folgejahre: 18.629.674,25 €- 59.004.855,00 €
Entecavir	<b>Therapienaive</b> Erwachsene mit CHB <sup>b</sup>	4.085,45 €-4.124,09 €	27.188.669,75 €- 86.853.335,40 €
PEG-Interferon-alfa-2a	<b>Therapienaive</b> Erwachsene mit CHB	12.381,40 € + 119,35 € <u>12.500,75 €<sup>c</sup></u>	83.192.491,25 €- 263.265.795,00 € <sup>c</sup>
Interferon-alfa-2a	<b>Therapienaive</b> Erwachsene mit CHB	3.735,56 €- 10.055,43 € <sup>d</sup>	24.860.151,80 €- 211.767.355,80 € <sup>d</sup>

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 <sup>a</sup>
Interferon-alfa-2b	<b>Therapienaive</b> Erwachsene mit CHB	3.625,89 € + 75,13 € <u>3.701,02 €</u>  9.735,68 € + 83,93 € <u>9.819,61 €</u>  <u>Spanne:</u> <u>3.701,02 €-</u> <u>9.819,61 €<sup>d</sup></u>	24.630.288,10 €- 206.800.986,60 € <sup>d</sup>
<b>Therapienaive Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)</b>			
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Tenofoviralfenamid	<b>Therapienaive</b> Jugendliche mit CHB	3.866,22 €	796.441,32 €- 2.516.909,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien:			
Tenofovirdisoproxil	<b>Therapienaive</b> Jugendliche mit CHB	Erstes Jahr: 2.796,95 € + 5,60 € <u>2.802,55 €</u>  2.796,95 € + 6,80 € <u>2.803,75 €</u>  <u>Spanne:</u> <u>2.802,55 €-2.803,75 €</u>  Folgejahre: 2.796,95 € + 2,40 € <u>2.799,35 €</u>  2.796,95 € + 4,80 € <u>2.801,75 €</u>  <u>Spanne:</u> <u>2.799,35 €-2.801,75 €</u>	Erstes Jahr: 577.325,30 €- 1.825.241,25 €      Folgejahre: 576.666,10 €- 1.823.939,25 €
Entecavir	<b>Therapienaive</b> Jugendliche mit CHB <sup>e</sup>	4.085,45 €	841.602,70 €- 2.659.627,95 €

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

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 <sup>a</sup>
<b>Therapieerfahrene Erwachsene</b>			
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Tenofoviralfenamid	<b>Therapieerfahrene Erwachsene mit CHB</b>	3.866,22 €	20.881.454,22 €- 66.081.432,24 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien (Behandlungsoptionen für eine individuelle antivirale Therapie):			
Tenofovirdisoproxil	<b>Therapieerfahrene Erwachsene mit CHB</b>	Erstes Jahr: 2.796,95 € + 5,60 € <u>2.802,55 €</u>  2.796,95 € + 6,80 € <u>2.803,75 €</u>  <u>Spanne:</u> <u>2.802,55 €-2.803,75 €</u>  Folgejahre: 2.796,95 € + 2,40 € <u>2.799,35 €</u>  2.796,95 € + 4,80 € <u>2.801,75 €</u>  <u>Spanne:</u> <u>2.799,35 €-2.801,75 €</u>	Erstes Jahr: 15.136.572,55 €- 47.921.695,00 €       Folgejahre: 15.119.289,35 €- 47.887.511,00 €
Entecavir	<b>Therapieerfahrene Erwachsene mit CHB<sup>b</sup></b>	4.085,45 €-4.124,09 €	22.065.515,45 €- 70.488.946,28 €
Adefovir	<b>Therapieerfahrene Erwachsene mit CHB</b>	Erstes Jahr: 7.642,98 € + 16,40 € <u>7.659,38 €</u>  Folgejahre: 7.642,98 € + 4,80 € <u>7.647,78 €</u>	Erstes Jahr: 41.368.311,38 €- 130.914.122,96 €    Folgejahre: 41.305.659,78 €- 130.715.855,76 €
Telbivudin	<b>Therapieerfahrene Erwachsene mit CHB</b>	5.637,10 €	30.445.977,10 €- 96.349.313,20 €

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

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 <sup>a</sup>
Lamivudin	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB	968,86 €	5.232.812,86 €- 16.559.755,12 €
PEG-Interferon-alfa-2a	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB	12.381,40 € + 119,35 € <u>12.500,75 €<sup>c</sup></u>	67.516.550,75 €- 213.662.819,00 € <sup>c</sup>
Interferon-alfa-2a	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB	3.735,56 € - 10.055,43 € <sup>d</sup>	20.175.759,56 €- 171.867.409,56 € <sup>d</sup>
Interferon-alfa-2b	<b>Therapieerfahrene</b> Erwachsene mit CHB	3.625,89 € + 75,13 € <u>3.701,02 €</u>  9.735,68 € + 83,93 € <u>9.819,61 €</u>  <u>Spanne:</u> <u>3.701,02 €-</u> <u>9.819,61 €<sup>d</sup></u>	19.989.209,02 €- 167.836.774,12 € <sup>d</sup>
<b>Therapieerfahrene Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)</b>			
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Tenofoviralfenamid	<b>Therapieerfahrene</b> Jugendliche mit CHB	3.866,22 €	645.658,74 €- 2.045.230,38 €

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 <sup>a</sup>
Zweckmäßige Vergleichstherapie:			
Tenofoviridisoproxil	<b>Therapieerfahrene Jugendliche mit CHB</b>	Erstes Jahr: 2.796,95 € + 5,60 € <u>2.802,55 €</u>  2.796,95 € + 6,80 € <u>2.803,75 €</u>  <u>Spanne:</u> <u>2.802,55 €-2.803,75 €</u>  Folgejahre: 2.796,95 € + 2,40 € <u>2.799,35 €</u>  2.796,95 € + 4,80 € <u>2.801,75 €</u>  <u>Spanne:</u> <u>2.799,35 €-2.801,75 €</u>	Erstes Jahr: 468.025,85 €- 1.483.183,75 €          Folgejahre: 467.491,45 €- 1.482.125,75 €
<p>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.</p> <p>b: Entecavir liegt in der Dosierung 0,5 mg und 1 mg vor. Die Dosierungsempfehlung sieht vor, dass Nukleosid-naive Patienten mit kompensierter Lebererkrankung mit 0,5 mg behandelt werden. Lamivudin-refraktäre Patienten und Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung werden mit 1 mg behandelt [1].</p> <p>c: Berechnet auf eine maximale Behandlungsdauer von 48 Wochen, entsprechend 48 Behandlungen.</p> <p>d: Berechnet auf eine maximale Behandlungsdauer von 4 bis 6 Monaten, entsprechend 52-78 Behandlungen.</p> <p>e: Entecavir ist indiziert zur Behandlung von Nukleosid-naiven jugendlichen Patienten mit einer Dosierung von 0,5 mg [1].</p> <p>CHB=Chronische Hepatitis B, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, PEG=Polyethylenglykol</p>			

### 3.3.6 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 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 CHB 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 CHB 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 4-13 und Tabelle 4-14).

Als Kontraindikationen für die Behandlung mit TAF gelten Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder weiteren Bestandteilen des Arzneimittels [4].

Neben TAF stehen im Anwendungsgebiet eine Reihe weiterer Wirkstoffe zur Behandlung zur Verfügung. Entsprechend ihrer Marktanteile sind die wichtigsten davon TDF (ca. 49%), ETV (ca. 32%) und LAM (ca. 12%). TAF wird somit nur bei einem Teil der Zielpopulation zum Einsatz kommen. Im ersten Jahr nach dem Inverkehrbringen (April 2017 bis Dezember 2017) hatte TAF im Bereich der CHB einen Versorgungsanteil von ca. 2%. Gilead erwartet für die Jahre 2018 und 2019 einen Anstieg des Versorgungsanteils auf 4%, für das Jahr 2020 einen Anstieg des Versorgungsanteils auf 5%.

*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 3-22).

Tabelle 3-22: Entwicklung der Jahrestherapiekosten für TAF im Bereich der CHB 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
	2018	2019	2020
Therapienaive Erwachsene mit CHB	1.029.187,76 €- 3.256.903,73 €	1.029.187,76 €- 3.256.903,73 €	1.286.484,71 €- 4.071.129,66 €
Therapienaive Jugendliche <sup>a</sup> mit CHB	31.857,65 €- 100.676,37 €	31.857,65 €- 100.676,37 €	39.822,07 €- 125.845,46 €
Therapieerfahrene Erwachsene mit CHB	835.258,17 €- 2.643.257,29 €	835.258,17 €- 2.643.257,29 €	1.044.072,71 €- 3.304.071,61 €
Therapieerfahrene Jugendliche <sup>a</sup> mit CHB	25.826,35 €-81.809,22 €	25.826,35 €- 81.809,22 €	32.282,94 €- 102.261,52 €
a: Ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg. CHB=Chronische Hepatitis B, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, TAF=Tenofoviralfenamid.			

### 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 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. Juli 2018) entnommen ([www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de)).

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden entsprechend den Angaben in den Fachinformationen aufgenommen und über den EBM des Spitzenverbandes der GKV (Stand: 3. Quartal 2018) 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] betapharm Arzneimittel GmbH. Fachinformation. Entecavir beta 0,5/1 mg Filmtabletten. Stand: Mai 2017.
- [2] Mylan dura GmbH. Fachinformation. Lamivudin Mylan 100 mg Filmtabletten. Stand: März 2017.
- [3] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation. Hepsera<sup>®</sup> 10 mg Tabletten. Stand: März 2014.
- [4] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation. Vemlidy<sup>®</sup> 25 mg Filmtabletten (Tenofoviralfenamid). Stand: März 2018.
- [5] Amneal Pharma Europe Limited. Fachinformation. Tenofoviridisoproxil Amneal 245 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2017.
- [6] Novartis Europharm Limited. Fachinformation. Sebivo<sup>®</sup> 600 mg Filmtabletten. Stand: April 2018.
- [7] Roche Registration Ltd. Fachinformation. Pegasys<sup>®</sup> 90/135/180 Mikrogramm. Stand: März 2018.
- [8] Roche Pharma AG. Fachinformation. Roferon<sup>®</sup>-A 3; 4,5; 6; 9 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze. Stand: Juni 2018.
- [9] Merck Sharp & Dohme Ltd. Fachinformation. IntronA<sup>®</sup> 18/30/60 Millionen I.E Mehrfachdosierungs-Pen. Stand: September 2017.
- [10] GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC-Index mit DDD-Angaben für den deutschen Arzneimittelmarkt 2018.
- [11] Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. Ergebnisse des Mikrozensus 2017 insgesamt. 2017. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>. [Zugriffdatum: 28.08.2018].
- [12] Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2018.

### 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 (gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation)**

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

##### **Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)**

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

##### ***Dosierung***

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und 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 der Fachinformation). 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  $\geq 15$  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 (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)**

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

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)*****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. Diese stehen 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  $\geq 15$  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.

Die 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 Tenofoviralfenamid 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 (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)**

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Vemlidy darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviridisoproxilfumarat, Tenofoviralfenamid oder Adefovirdipivoxil enthalten.

### ***Potenzielle Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Tenofoviralfenamid***

Tenofoviralfenamid 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 Tenofoviralfenamid 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 BCRP hemmen, kann die Plasmakonzentration von Tenofoviralfenamid erhöhen. Eine gleichzeitige Anwendung von starken P-gp-Inhibitoren zusammen mit Vemlidy wird nicht empfohlen.

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

### ***Potenzielle Auswirkungen von Tenofoviralfenamid auf andere Arzneimittel***

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

Tenofoviralfenamid ist in vitro kein Inhibitor der humanen Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A1. Es ist nicht bekannt, ob Tenofoviralfenamid 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 Tenofoviralfenamid oder beschreiben potenzielle Arzneimittelwechselwirkungen, die unter Vemlidy auftreten können.

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)*****Schwangerschaft***

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

**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)**

Vemlidy hat keinen oder einen zu vernachlässigenden 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 (gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation)*****Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil***

Die Beurteilung der Nebenwirkungen basiert auf den gepoolten Sicherheitsdaten aus 2 kontrollierten Phase-3-Studien, in denen 866 HBV-infizierte Patienten Tenofoviralfenamid 25 mg einmal täglich gemäß Doppelblindmethode bis Woche 96 (mediane Dauer der verblindeten Studienmedikament-Exposition 104 Wochen) erhielten. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (12%), Übelkeit (6%) und Erschöpfung (6%). Nach Woche 96 erhielten die Patienten entweder weiterhin ihre ursprüngliche

verblindete Behandlung oder unverblindet Vemlidy. Von Woche 96 bis Woche 120 wurden in der doppelblinden Phase und in der Untergruppe von Patienten, die eine unverblindete Vemlidy-Behandlung erhielten, keine weiteren Nebenwirkungen von Vemlidy beobachtet (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

### ***Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen***

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten mit chronischer Hepatitis B mit Tenofoviralfenamid beobachtet (Tabelle 2 der Fachinformation). Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit, basierend auf der Analyse in Woche 96, 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 3-23: Tabelle 2 der Fachinformation: Beobachtete Nebenwirkungen unter Tenofoviralfenamid

<b><i>Systemorganklasse</i></b>	
<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufig	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Völlegefühl, Flatulenz
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Häufig	Erschöpfung
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Schwindel
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Häufig	Ausschlag, Pruritus
<i>Leber- und der Gallenerkrankungen</i>	
Häufig	Erhöhte ALT
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	
Häufig	Arthralgie

### ***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>

### **Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)**

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 (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation)**

(...)

#### ***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 (gemäß Abschnitt 5.2 der Fachinformation)**

(...)

#### ***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 Tenofoviralfenamid und Tenofovir niedriger als bei Probanden mit normaler Leberfunktion. Nach Korrektur der Proteinbindung sind die ungebundenen (freien) Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid bei schwerer Leberfunktionsstörung und bei normaler Leberfunktion ähnlich.

### *Nierenfunktionsstörung*

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

### *Kinder und Jugendliche*

Die Pharmakokinetik von Tenofoviralfenamid und Tenofovir wurde bei HIV-1-infizierten therapienaiven Jugendlichen untersucht, die Tenofoviralfenamid (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 Tenofoviralfenamid oder Tenofovir zwischen jugendlichen und erwachsenen HIV-1-infizierten Studienteilnehmern beobachtet.

### **Präklinische Daten zur Sicherheit (gemäß Abschnitt 5.3 der Fachinformation)**

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 Tenofoviralfenamid zu erwarten ist. Bei einer Tenofoviralfenamid- bzw. Tenofovir-Exposition von ungefähr dem 4-bzw. 17-Fachen der erwarteten Expositionen nach einer Verabreichung von Tenofoviralfenamid trat in Augen von Hunden eine minimale Infiltration von Histozyten auf.

Tenofoviralfenamid zeigte in konventionellen Genotoxizitätsversuchen keine mutagene oder klastogene Aktivität.

Da Ratten und Mäuse nach der Gabe von Tenofoviralfenamid eine geringere Tenofovir-Exposition aufweisen als bei Tenofoviridisoproxilfumarat, beschränkten sich die Karzinogenitätsstudien sowie eine peri-/postnatale Studie an Ratten lediglich auf Tenofoviridisoproxilfumarat. Basierend auf konventionellen Studien mit Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) zum kanzerogenen Potenzial und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) oder Tenofoviralfenamid lassen die Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen zeigten keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten, die Fertilitäts-, Schwangerschafts- oder fetalen Parameter. Allerdings waren in einer peri-/postnatalen Studie mit Tenofoviridisoproxilfumarat 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 zu 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 (gemäß Abschnitt 6.4 der Fachinformation)**

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.*

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2). Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung chronischer Hepatitis B hat [2].

*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 bewertende 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 European Public Assessment Report (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) [1].

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 sowie Pharmakovigilanztätigkeiten auf.

Tabelle 3-24 gibt einen Überblick über wichtige fehlende Informationen.

Tabelle 3-24: Übersichtstabelle der Pharmakovigilanz und Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsrisiken (Entsprechend Tabelle 3-1 [Part V] des EU Risk Management Plans [3])

Sicherheitsrisiken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanztätigkeiten
<b>Fehlende Informationen</b>		
Informationen zur Langzeitanzweitmittelsicherheit bei Erwachsenen und Jugendlichen	Keine Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanztätigkeiten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</u> Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanztätigkeiten:</u> Klinische Studien bei Erwachsenen mit CHB (GS-US-320-0108, GS-US-320-0110, GS-US-320-4018) Klinische Studie bei Kindern und Jugendlichen mit CHB (GS-US-320-1092)

Sicherheitsrisiken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanztätigkeiten
Resistenzentwicklung bei Langzeitanwendung	Es werden keine Maßnahmen zur Risikominimierung für notwendig erachtet.	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanztätigkeiten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</u> Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanztätigkeiten:</u> Klinische Studien bei Erwachsenen mit CHB (GS-US-320-0108, GS-US-320-0110, GS-US-320-4018) Klinische Studie bei Jugendlichen / Kindern mit CHB (GS-US-320-1092)
Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft und Stillzeit	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitte 4.6 und 5.3 Packungsbeilage Abschnitt 2	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanztätigkeiten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</u> Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanztätigkeiten:</u> Antiretrovirales Schwangerschaftsregister
Arzneimittelsicherheit bei HBV-infizierten Patienten mit Niereninsuffizienz (CrCl <50 mL/min)	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2 Packungsbeilage Abschnitt 2	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanztätigkeiten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</u> Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanztätigkeiten:</u> Klinische Studie an Probanden mit CHB und chronischer Nierenerkrankung ab Stadium 2, die eine Lebertransplantation erhalten haben (GS-US-320-3912).
CHB=Chronische Hepatitis B, CrCl=Kreatinin-Clearance, HBV=Hepatitis-B-Virus, HCV=Hepatitis-C-Virus		

*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 (Tenofoviralfenamid). Stand: März 2018.
- [2] Gilead Sciences International Ltd. EPAR Produktinformation Tenofovir Alafenamide - Annex I, II, III. Letztes Update: 6. Juni 2018.
- [3] Gilead Sciences Ireland UC. EU Risk Management Plan for Vemlidy® (Tenofovir Alafenamide) (Version 3.1). 2018.