

IQWiG-Berichte – Nr. 520

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

Dossierbewertung

Auftrag: A17-13
Version: 1.0
Stand: 29.06.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

30.03.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-13

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Christoph F. Dietrich, Caritas Krankenhaus, Bad Mergentheim

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Gregor Moritz
- Lars Beckmann
- Wolfram Groß
- Tatjana Hermanns
- Thomas Kaiser
- Katrin Nink
- Vjollcë Olluri
- Min Ripoll

Schlagwörter: Tenofoviralfenamid, Hepatitis B, Nutzenbewertung

Keywords: Tenofovir alafenamide, Hepatitis B, Benefit Assessment

Registernummern: NCT01940341, NCT01940471

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellungen	9
2.3 Fragestellung 1: therapienaive Erwachsene	10
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1)	10
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1).....	16
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 1).....	17
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1).....	17
2.4 Fragestellung 2: therapieerfahrene Erwachsene	19
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 2)	19
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2).....	20
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 2).....	20
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2).....	20
2.5 Fragestellung 3: therapienaive Jugendliche	21
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 3)	21
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 3).....	21
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 3).....	21
2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3).....	21
2.6 Fragestellung 4: therapieerfahrene Jugendliche	22
2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 4)	22
2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 4).....	22
2.6.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 4).....	22
2.6.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 4).....	22
2.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	22
2.8 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	24

2.8.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	24
2.8.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A).....	25
2.8.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	25
2.8.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	26
2.8.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	27
2.8.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	27
2.8.2.3.2	Studienpool	28
2.8.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	30
2.8.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	31
2.8.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	31
2.8.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	31
2.8.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	31
2.8.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	31
2.8.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	32
2.8.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	33
2.8.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	33
2.8.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	33
2.8.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	33
2.8.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	33
3	Kosten der Therapie.....	35
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	35
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	35
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	35
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	35
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	38

3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	38
3.2.1	Behandlungsdauer	39
3.2.2	Verbrauch	39
3.2.3	Kosten.....	39
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	39
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	40
3.2.6	Versorgungsanteile	40
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	40
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	42
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	42
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	42
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	43
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	44
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	45
5	Literatur	47
	Anhang A – Charakteristika der vom pU in den direkten Vergleich eingeschlossenen Studien: Studien GS 108 und GS 110.....	50
	Anhang B – Abbildung der vom pU unvollständig gelieferten Tabelle 95 der Zusatzanalysen	55
	Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	58
	C.1 – Studie GS 108	58
	C.2 – Studie GS 110	61
	Anhang D – Ergebnisse zur Teilpopulation der „oral antiviral unvorbehandelten“ Patienten.....	64
	Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	65

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von TAF	3
Tabelle 3: TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von TAF	9
Tabelle 5: Vom pU vorgelegte Daten und beanspruchter Zusatznutzen zu den einzelnen Fragestellungen	10
Tabelle 6: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. TDF	11
Tabelle 7: Übersicht der vom pU fälschlich in die von ihm betrachteten Teilpopulationen zugeordneten Patienten – RCT, direkter Vergleich: TAF vs. TDF.....	16
Tabelle 8: TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	23
Tabelle 9: Art der Vorbehandlung mit Nukleos(t)id-Analoga zu Studienbeginn in den vom pU eingeschlossenen Studien (Auswertung für alle „oral antiviral vorbehandelten“ Patienten unabhängig von der Dauer der Vorbehandlung)	30
Tabelle 10: TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	42
Tabelle 11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	43
Tabelle 12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	44
Tabelle 13: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: TAF vs. TDF	50
Tabelle 14: Charakterisierung der Intervention der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: TAF vs. TDF	52
Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen (Teilpopulation der „oral antiviral unvorbehandelten“ Patienten) – RCT, direkter Vergleich: TAF vs. TDF	53
Tabelle 16: Häufige UE (Gesamtpopulation, in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96) – RCT, direkter Vergleich: TAF vs. TDF	58
Tabelle 17: Häufige SUE (Gesamtpopulation, in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96) – RCT, direkter Vergleich: TAF vs. TDF	59
Tabelle 18: Häufige schwere UE der Grade 3 bis 4 ^a (Gesamtpopulation, in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96) – RCT, direkter Vergleich: TAF vs. TDF.....	60
Tabelle 19: Häufige Abbrüche wegen UE (Gesamtpopulation, in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96) – RCT, direkter Vergleich: TAF vs. TDF	60
Tabelle 20: Häufige UE (Gesamtpopulation, in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm, Datenschnitt zu Woche 48) – RCT, direkter Vergleich: TAF vs. TDF	61
Tabelle 21: Häufige SUE (Gesamtpopulation, in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm, Datenschnitt zu Woche 48) – RCT, direkter Vergleich: TAF vs. TDF	62

Tabelle 22: Häufige schwere UE der Grade 3 bis 4 ^a (Gesamtpopulation, in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm, Datenschnitt zu Woche 48) – RCT, direkter Vergleich: TAF vs. TDF	62
Tabelle 23: Häufige Abbrüche wegen UE (Gesamtpopulation, in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm, Datenschnitt zu Woche 48) – RCT, direkter Vergleich: TAF vs. TDF	63
Tabelle 24: Ergebnisse (Teilpopulation der „oral antiviral unvorbehandelten“ Patienten, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: TAF vs. TDF	64

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Unerwünschte Ereignisse (Studie GS 108, Teilpopulation der „oral antiviral unvorbehandelten“ Patienten) – Tabelle 95 aus den Zusatzanalysen des pU zur Studie GS 108 (alle vorhandenen Seiten).....	55

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CHB	chronische Hepatitis B
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DNA	Desoxyribonukleinsäure
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
eGFR _{CG}	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault
eGFR _{CKD-EPI CR}	kreatininbasierte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbeAg	Hepatitis-B-e-Antigen
HbsAg	Hepatitis-B-s-Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HIV	humanes Immundefizienzvirus
HLGT	High Level Group Term
HLT	High Level Term
IE	Internationale Einheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SMQ	Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat)
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tenofoviralfenamid gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.03.2017 übermittelt.

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

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

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur

frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

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

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tenofoviralfenamid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.03.2017 übermittelt.

Fragestellungen

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von TAF

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

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

Der pU folgt grundsätzlich der Festlegung durch den G-BA, definiert aber abweichende Indikationen, da er anstelle von terapienaiven und therapieerfahrenen Patienten jeweils „oral antiviral unvorbehandelte“ und „oral antiviral vorbehandelte“ Patienten unterscheidet. Damit würden Patienten, die parenteral mit Interferon vorbehandelt wurden, einer anderen Fragestellung zugeordnet, als vom G-BA festgelegt. Diesem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt und in der vorliegenden Bewertung werden entsprechend die Indikationsbezeichnungen des G-BA verwendet. Für jugendliche Patientinnen und Patienten hat diese Abweichung insofern keine praktische Relevanz, da ausschließlich orale

Therapieoptionen zur Verfügung stehen und damit die Indikationen von G-BA und pU deckungsgleich sind.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 48 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Fragestellung 1: therapienaive Erwachsene

Studienpool und Studiencharakteristika

Für die Bewertung des Zusatznutzens von TAF bei therapienaiven Erwachsenen mit CHB identifiziert der pU 2 RCTs: die Studien GS-US-320-0108 (GS 108) und GS-US-320-0110 (GS 110). Die vorgelegten Daten der Studien GS 108 und GS 110 sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von TAF gegenüber Tenofoviridisoproxil(fumarat) (TDF) abzuleiten, weil die vorgelegten Daten inhaltlich unvollständig sind. Zusätzlich schränken weitere Limitationen die Interpretierbarkeit der Daten ein.

Die Studien GS 108 und GS 110 sind multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studien zum Vergleich von TAF mit TDF. In die Studien wurden erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die eine Hepatitis-B-e-Antigen(HBeAg)-negative (Studie GS 108) bzw. HbeAg-positive (Studie GS 110) chronische Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) aufwiesen und entweder therapienaiv oder therapieerfahren hinsichtlich einer gegen das HBV gerichteten antiviralen Therapie waren. In beiden Studien wurden die Patientinnen und Patienten u. a. stratifiziert nach oral antiviralem Therapiestatus (vorbehandelt vs. unvorbehandelt) randomisiert. Sofern die Dauer einer oral antiviralen Vorbehandlung weniger als 12 Wochen betrug, erfolgte eine Zuordnung zum Stratum „oral antiviral unvorbehandelt“. Die Behandlungen erfolgten jeweils gemäß Zulassung. Beide Studien umfassen basierend auf Amendment 3 der Studienprotokolle eine 144 Wochen dauernde doppelblinde Behandlungsphase und sind noch nicht abgeschlossen. Mit dem Dossier des pU liegen für Studie GS 108 Daten nach 96 Behandlungswochen und für Studie GS 110 nach 72 Behandlungswochen vor.

Für die vorliegende Fragestellung zieht der pU aus beiden Studien jeweils eine Teilpopulation „oral antiviral unvorbehandelter“ Patienten heran.

Inhaltlich unvollständige Datenlage

Berichterstattung zu spezifischen UE in Modul 4 A selektiv

Der pU beschreibt, dass er für seine Analysen im Dossier solche spezifischen UE betrachtet habe, die im Zusammenhang mit der Intervention (TAF) oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie (TDF) „von besonderem Interesse“ seien und benennt „Nierenerkrankungen“ und „Veränderungen der Knochendichte/Frakturen“ als relevante Endpunkte. Auswertungen zu sonstigen spezifischen UE legt der pU hingegen nicht vor.

Darüber hinaus fehlen für die Teilpopulationen UE-Auswertungen zu langfristigen Folgekomplikationen einer CHB wie der Ausbildung von Leberzirrhose oder eines hepatozellulären Karzinoms sowie für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (Grad 3 bis 4) und Abbruch wegen UE für beide Studien gänzlich (für die 3 letztgenannten berichtet er ausschließlich die Gesamtraten).

UE-Zusatzanalysen in Modul 5 ebenfalls unvollständig, Seiten wurden in großem Umfang gelöscht

Den vom pU vorgelegten Zusatzanalysen lässt sich entnehmen, dass Auswertungen zu spezifischen UE zwar für die Teilpopulation erstellt, aber vom pU in Modul 5 nur selektiv zur Verfügung gestellt wurden. Der pU liefert beispielsweise für die Auswertung der spezifischen UE zur Studie GS 108 nur einen Ausschnitt von 3 der 38 Seiten umfassenden Tabelle. Dieser Ausschnitt enthält ausschließlich Datentabellen zu solchen spezifischen UE, die der pU als relevant aufgefasst hat. Die Seiten zu anderen SOC und PT hat der pU hingegen offenbar nachträglich aus dem Dokument entfernt. Dies betrifft gleichermaßen auch Auswertungen zu UE aus der Studie GS 110, die der pU nach identischem Muster gekürzt hat.

Zusatznutzenpostulat des pU wegen „verbesserten Verträglichkeitsprofils“ nicht haltbar

Der pU leitet für die Teilpopulation der „oral antiviral unvorbehandelten“ Patienten einen Zusatznutzen von TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie TDF insbesondere aufgrund eines „verbesserten Verträglichkeitsprofils“ ab und verweist auf signifikante Vorteile für TAF im Hinblick auf Nierenerkrankungen und Veränderungen der Knochendichte / Frakturen. Der pU betrachtet Nierenerkrankungen sowie Veränderungen der Knochendichte / Frakturen in verschiedenen Operationalisierungen, wobei sich statistisch signifikante Ergebnisse ausschließlich bei Surrogatparametern der geschätzten glomerulären Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault (eGFR_{CG}) und Veränderung der Knochendichte zeigen. Der pU legt auch keine geeigneten Nachweise vor, die Validität dieser Surrogatparameter zu belegen. Patientenrelevante Operationalisierungen (wie z. B. Knochenfrakturen) zeigen hingegen kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studien GS 108 und GS 110 zeigen zudem Unterschiede zuungunsten von TAF in der Systemorganklasse (SOC) „Erkrankungen des Nervensystems“. Ergebnisse aus der frühen Nutzenbewertung einer TAF enthaltenden Wirkstoffkombination zur Therapie von Patientinnen und Patienten mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) haben für diesen Endpunkt ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der Wirkstoffkombination mit TAF im Vergleich zu einer Wirkstoffkombination mit TDF gezeigt. Es lässt sich daher die Hypothese aufstellen, dass auch im vorliegenden Anwendungsgebiet ein solcher Nachteil von TAF besteht. Entsprechende Auswertungen hat der pU für die zu bewertende Teilpopulation in seinem Dossier jedoch nicht vorgelegt.

Insgesamt wird das Postulat des pU einer „besseren Verträglichkeit“ von TAF durch sein eigenes Dossier nicht gestützt, hingegen lässt sich ein geringerer Nutzen von TAF aufgrund

fehlender Berichterstattung zu zahlreichen UE bzw. ihren verschiedenen Operationalisierungen nicht ausschließen.

Bildung der Teilpopulation nicht sachgerecht, fälschliche Zuordnung von Patienten mit gegenteiligem Vorbehandlungsstatus auf die Teilpopulation

Darüber hinaus war das Vorgehen des pU bei der Bildung der Teilpopulationen nicht adäquat. Das betrifft die nicht sachgerechte Zuordnung von 61 mit Interferon vorbehandelten Patienten (rund 5 % der Studienteilnehmer) zur Teilpopulation der „oral antiviral unvorbehandelten“ Patienten. Vielmehr hätte es der Bildung einer Teilpopulation mit vollständig therapienaiven Patienten bedurft. Zudem gibt es weitere fälschliche Zuordnungen in die Teilpopulationen von insgesamt 69 Patienten (ebenfalls rund 5 % der Studienteilnehmer), ohne dass der pU diese erklärt.

Fragestellung 2: therapieerfahrene Erwachsene

Für die vorliegende Fragestellung zieht der pU ebenfalls Teilpopulationen aus den Studien GS 108 und GS 110 heran. Die vom pU zu den Teilpopulationen der „oral antiviral vorbehandelten“ Patienten vorgelegten Daten sind allerdings aus folgenden Gründen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant:

- Der pU hat analog wie bei der Fragestellung 1 die Ergebnisse nur selektiv berichtet. Die vorgelegten Daten sind daher inhaltlich unvollständig.
- Ebenso ist der Teilpopulationsschnitt zur Abgrenzung der therapieerfahrenen Patienten nicht sachgerecht und widersprüchlich.
- Die Studien wären aber auch bei vollständiger Datenlieferung nicht für Fragestellung 2 verwertbar, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist:
 - Im Vergleichsarm beider Studien erhielten alle vom pU betrachteten „oral antiviral vorbehandelten“ Patienten ein einheitliches Therapieregime in Form einer täglichen Dosis von 300 mg TDF. Damit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie einer patientenindividuellen antiviralen Therapie in Abhängigkeit von Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsels nicht umgesetzt. Der pU liefert keine sachgerechte Begründung dafür, dass TDF für die in die Studien GS 108 und GS 110 eingeschlossenen Patienten die patientenindividuell optimierte Therapie war.
 - Für Patienten, welche bis zu ihrem Studieneinschluss noch nicht mit TDF vorbehandelt wurden, stellt TDF gemäß Leitlinien 1 von mehreren möglichen Therapieoptionen dar. Sofern sich im Rahmen der Vorbehandlung bereits multiple Resistenzen gegenüber verschiedenen Nukleos(t)id-Analoga ausgebildet haben, empfehlen Leitlinien eine Umstellung auf eine Kombinationstherapie mit TDF und Entecavir. Aus den Studienunterlagen zu GS 108 und GS 110 ist jedoch nicht ersichtlich, dass die eingeschlossenen „oral antiviral vorbehandelten“ Patienten

überhaupt auf Resistenzen gegenüber Nukleos(t)id-Analoga untersucht wurden. Insofern bleibt unklar, ob bei allen „oral antiviral vorbehandelten“ Patienten, welche bis zu ihrem Einschluss in die Studien GS 108 und GS 110 nicht mit TDF vorbehandelt wurden, eine Monotherapie mit TDF die für sie optimale patientenindividuelle antivirale Therapie darstellt.

- Für Patienten, welche bereits vor Studieneinschluss eine Vorbehandlung mit TDF erhielten, wird gemäß Leitlinien bei nicht ausreichendem virologischem Ansprechen oder einer Resistenzentwicklung eine Umstellung auf Entecavir bzw. eine Hinzunahme von Lamivudin, Telbivudin oder Entecavir zur bestehenden Therapie mit TDF empfohlen, sodass eine unveränderte Fortsetzung der TDF-Therapie nicht adäquat ist. Anders als vom pU dargestellt, ist der Anteil dieser Patienten nicht vernachlässigbar, sondern liegt in der Teilpopulation der „oral antiviral vorbehandelten“ Patienten in beiden Studien in beiden Armen jeweils über 20 %.

Zusammenfassung

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

Fragestellung 3: therapienaive Jugendliche

Für die Fragestellung 3 hat der pU keine Daten vorgelegt. Damit ist der Zusatznutzen von TAF bei therapienaiven Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg nicht belegt.

Fragestellung 4: therapieerfahrene Jugendliche

Für die Fragestellung 4 hat der pU keine Daten vorgelegt. Damit ist der Zusatznutzen von TAF bei therapieerfahrenen Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie in Tabelle 3 dargestellt bewertet.

Tabelle 3: TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	therapienaive Erwachsene	(PEG-)Interferon alfa-2a oder Tenofoviridisoproxil(fumarat) oder Entecavir	Zusatznutzen nicht belegt
2	therapieerfahrene Erwachsene	patientenindividuelle antivirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen	Zusatznutzen nicht belegt
3	therapienaive Jugendliche ^a	Tenofoviridisoproxil(fumarat) oder Entecavir	Zusatznutzen nicht belegt
4	therapieerfahrene Jugendliche ^a	Tenofoviridisoproxil(fumarat)	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAF: Tenofoviralfenamid</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellungen

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

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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von TAF

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

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

Der pU folgt grundsätzlich der Festlegung durch den G-BA, definiert aber abweichende Indikationen, da er anstelle von terapienaiven und therapieerfahrenen Patienten jeweils „oral antiviral unvorbehandelte“ und „oral antiviral vorbehandelte“ Patienten unterscheidet. Damit würden Patienten, die parenteral mit Interferon vorbehandelt wurden, einer anderen Fragestellung zugeordnet, als vom G-BA festgelegt. Diesem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.8.1) und in der vorliegenden Bewertung werden entsprechend die Indikationsbezeichnungen des G-BA verwendet. Für jugendliche Patientinnen und Patienten hat diese Abweichung insofern keine praktische Relevanz, da ausschließlich orale Therapieoptionen zur Verfügung stehen und damit die Indikationen von G-BA und pU deckungsgleich sind.

Eine Übersicht über die vom pU vorgelegten Daten und den jeweils beanspruchten Zusatznutzen zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5: Vom pU vorgelegte Daten und beanspruchter Zusatznutzen zu den einzelnen Fragestellungen

Fragestellung	Indikation	Vergleichstherapie des pU	Vorgelegte Daten des pU	Vom pU beanspruchter Zusatznutzen
CHB bei Erwachsenen				
1	therapienaiv	TDF ^a	2 RCTs (GS 108 und GS 110) ^b	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen von TAF
2	therapieerfahren	TDF ^a	2 RCTs (GS 108 und GS 110) ^b	Hinweis auf geringen Zusatznutzen von TAF
CHB bei Jugendlichen^c				
3	therapienaiv	ETV oder TDF	keine Daten	kein Zusatznutzen für TAF beansprucht
4	therapieerfahren	TDF	keine Daten	kein Zusatznutzen für TAF beansprucht
a: Komparator der vom pU eingeschlossenen Studien b: Anstelle von therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten unterscheidet der pU jeweils „oral antiviral unvorbehandelte“ und „oral antiviral vorbehandelte“ Patienten. c: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg CHB: chronische Hepatitis B; ETV: Entecavir; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil(fumarat)				

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

2.3 Fragestellung 1: therapienaive Erwachsene

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu TAF (Stand zum 18.01.2017)
- bibliografische Recherche zu TAF (Stand zum 18.01.2017)
- Suche in Studienregistern zu TAF (Stand zum 18.01.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu TAF (letzte Suche am 12.04.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von TAF bei therapienaiven Erwachsenen mit CHB identifiziert der pU 2 RCTs: die Studien GS-US-320-0108 und GS-US-320-0110, diese

werden im Folgenden als GS 108 und GS 110 bezeichnet. Tabelle 6 zeigt eine Übersicht zum Studienpool.

Tabelle 6: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Erwachsene, TAF vs. TDF

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

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

Die vorgelegten Daten der Studien GS 108 und GS 110 sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von TAF gegenüber Tenofoviridisoproxil(fumarat) (TDF) abzuleiten, weil die vorgelegten Daten inhaltlich unvollständig sind. Zusätzlich schränken weitere Limitationen die Interpretierbarkeit der Daten ein.

Die Studien werden nachfolgend beschrieben und die Unvollständigkeit der Daten sowie die weiteren Limitationen detailliert erläutert.

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die Studien GS 108 und GS 110.

Beschreibung der Studien GS 108 und GS 110

Studiendesign

Beide Studien wurden nach einem vergleichbaren Protokoll durchgeführt und werden im Folgenden zusammen beschrieben.

Die Studien GS 108 und GS 110 sind multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studien zum Vergleich von TAF mit TDF. In die Studien wurden erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die eine Hepatitis-B-e-Antigen(HBeAg)-negative (Studie GS 108) bzw. HbeAg-positive (Studie GS 110) chronische Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) aufwiesen und entweder therapienaiv oder therapieerfahren hinsichtlich einer gegen das HBV gerichteten antiviralen Therapie waren. Zu den weiteren Einschlusskriterien zählte eine Viruslast zum Zeitpunkt des Screenings von mindestens 2×10^4 Internationale Einheiten (IE)/mL HBV-Desoxyribonukleinsäure (DNA) sowie ein erhöhter Alanin-Aminotransferase(ALT)-Plasmaspiegel, der bei männlichen Patienten operationalisiert war als ein Wert von mehr als 60 Einheiten (U)/L, bei weiblichen Patienten als ein Wert von mehr als 38 U/L.

In beiden Studien wurden die Patientinnen und Patienten im Verhältnis von 2:1 stratifiziert nach Plasma HBV-DNA-Spiegel ($< 10^7$ IE/mL vs. $\geq 10^7$ bis $< 10^8$ IE/mL vs. $\geq 10^8$ IE/mL in Studie GS 108 bzw. $< 10^8$ IE/mL vs. $\geq 10^8$ IE/mL in Studie GS 110) und oral antiviralem Therapiestatus (vorbehandelt vs. unvorbehandelt) randomisiert. Sofern die Dauer der oral antiviralen Vorbehandlung weniger als 12 Wochen betrug, erfolgte eine Zuordnung zum Stratum „oral antiviral unvorbehandelt“.

Patientinnen und Patienten im TAF-Arm beider Studien erhielten jeweils eine tägliche Dosis von 25 mg TAF oral, die Patientinnen und Patienten im TDF-Arm eine tägliche Dosis von 300 mg TDF (entspricht 245 mg Tenofovirdisoproxil[fumarat]) oral. Die Behandlungen erfolgten jeweils gemäß Zulassung [3,4].

Beide Studien umfassen jeweils eine doppelblinde Behandlungsphase, an die sich jeweils eine offene Extensionsphase anschließt, in der alle teilnehmenden Patientinnen und Patienten TAF erhalten. Für beide Studien wurde die Dauer der Studienphasen mit Protokoll-Amendments angepasst. So betrug die ursprünglich geplante Dauer der doppelblinden Behandlungsphase 48 Wochen (Studie GS 108) bzw. 96 Wochen (Studie GS 110). Unter Protokoll-Amendment 1 und 2 wurde diese für die Studie GS 108 auf 96 Wochen und mit Amendment 3 für beide Studien auf 144 Wochen verlängert. Die zusätzliche Extensionsphase beträgt 240 Wochen. Beide Studien sind noch nicht abgeschlossen. Weitere Angaben zu den Studien GS 108 und GS 110 befinden sich in Tabelle 13, Tabelle 14 sowie Tabelle 15 im Anhang A.

Datenschnitte

Der Datenschnitt für die Analyse des primären Endpunkts erfolgte in Studie GS 108 am 01.10.2015 und in Studie GS 110 am 16.11.2015. Weitere Datenschnitte zu Endpunkten wie Mortalität, Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UE) waren in beiden Studien a priori nach 96 und 144 Behandlungswochen geplant. Auf Veranlassung der European Medicines Agency wurde zudem für beide Studien ein weiterer Datenschnitt nach 72 Behandlungswochen durchgeführt [5].

Für das aktuelle Dossier legt der pU für die Studie GS 108 Daten nach 96 Behandlungswochen vor, der Datenschnitt für diese Analyse erfolgte am 17.10.2016. Für die Studie GS 110 legt der pU Daten nach 72 Behandlungswochen vor, der Datenschnitt für diese Analyse erfolgte am 03.06.2016. Der Datenschnitt nach 96 Wochen hätte für Studie GS 110 demnach im November 2016 (also kurz nach dem für die Studie GS 108) durchgeführt werden können. Der pU äußert sich nicht dazu, weshalb für die Studie GS 110 Auswertungen nach 96 Behandlungswochen nicht im Dossier vorliegen.

Daten für chinesische Patienten

Ein länderspezifisches Protokoll-Amendment für China sieht darüber hinaus einen zusätzlichen Einschluss von jeweils 150 chinesischen Probanden in den Studien GS 108 und GS 110 vor. Aus den Studienunterlagen ist ersichtlich, dass die chinesischen Patienten eine Behandlung über einen Zeitraum von 48 Wochen erhalten und separat von den übrigen

Studienteilnehmern ausgewertet werden sollen. Diese sind nicht Bestandteil der vom pU gelieferten Studienberichte. Es bleibt unklar, ob diese Ergebnisse hätten vorliegen können bzw. wann Ergebnisse für die chinesische Teilpopulation zu erwarten sind.

Inhaltlich unvollständige Datenlage

Für die vorliegende Fragestellung zieht der pU aus beiden Studien jeweils eine Teilpopulation „oral antiviral unvorbehandelter“ Patienten heran, welche aus der Studie GS 108 insgesamt 335 Patienten und aus Studie GS 110 insgesamt 667 Patienten umfasst. Die vom pU zu den Teilpopulationen vorgelegten Daten sind allerdings inhaltlich unvollständig, da er Ergebnisse nur selektiv berichtet hat. Dies wird im Folgenden ausführlich beschrieben.

Berichterstattung zu spezifischen UE in Modul 4 A selektiv

Der pU beschreibt, dass er für seine Analysen im Dossier solche spezifischen UE betrachtet habe, die im Zusammenhang mit der Intervention (TAF) oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie (TDF) „von besonderem Interesse“ seien. In diesem Zusammenhang benennt er „Nierenerkrankungen“ und „Veränderungen der Knochendichte/Frakturen“ als relevante Endpunkte. In Modul 4 A präsentiert der pU für die Teilpopulation der „oral antiviral unvorbehandelten“ Patienten daher lediglich Auswertungen zu folgenden Endpunkten:

- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Systemorganklasse [SOC] gemäß MedDRA)
- Nierenversagen und -funktionsstörungen (High Level Term [HLT] gemäß MedDRA)
- Nierenfunktionsstörungen (mittlere Veränderung ab Baseline der geschätzten glomerulären Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault [eGFR_{CG}] [mL/min] und der kreatininbasierten geschätzten glomerulären Filtrationsrate nach Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [eGFR_{CKD-EPI Cr}] [mL/min/1,73m²])
- Knochenfrakturen (High Level Group Term [HLGT] und standardisierte MedDRA-Abfrage [SMQ])
- Osteoporose und Osteopenie (Preferred Term [PT] gemäß MedDRA)
- prozentuale Veränderungen der Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule

Auswertungen zu sonstigen spezifischen UE legt der pU nicht vor. Darüber hinaus fehlen für die Teilpopulationen UE-Auswertungen zu langfristigen Folgekomplikationen einer CHB wie der Ausbildung von Leberzirrhose oder eines hepatozellulären Karzinoms sowie für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (Grad 3 bis 4) und Abbruch wegen UE für beide Studien gänzlich (für die 3 letztgenannten berichtet er ausschließlich die Gesamtraten).

UE-Zusatzanalysen in Modul 5 ebenfalls unvollständig, Seiten wurden in großem Umfang gelöscht

Den vom pU vorgelegten Zusatzanalysen lässt sich entnehmen, dass Auswertungen zu spezifischen UE zwar für die Teilpopulation erstellt, aber vom pU in Modul 5 nur selektiv zur Verfügung gestellt wurden. Dies wird exemplarisch aus einer in Anhang B abgebildeten Tabelle aus den vom pU vorgelegten Zusatzanalysen verdeutlicht [6]. Anhang B stellt die in Modul 5 abgelegte Tabelle 95 der Zusatzanalysen zur Studie GS 108 vollständig dar. Es ist an der Beschriftung der Tabelle erkennbar, dass diese Tabelle zu unerwünschten Ereignissen (SOC und PT) insgesamt 38 Seiten umfasst. Der pU liefert in Modul 5 jedoch nur einen kleinen Teil dieser Tabelle, nämlich 3 der 38 Seiten. Es handelt sich dabei um die Seiten 24, 31 und 32. Dieser Ausschnitt umfasst ausschließlich Datentabellen zu solchen spezifischen UE, die der pU als relevant aufgefasst hat. Die Seiten zu anderen SOC und PT hat der pU hingegen offenbar nachträglich aus dem Dokument entfernt. Dies betrifft gleichermaßen auch Auswertungen zu UE aus der Studie GS 110, die der pU nach identischem Muster gekürzt hat.

Zusatznutzenpostulat des pU wegen „verbesserten Verträglichkeitsprofils“ nicht haltbar

Der pU leitet für die Teilpopulation der „oral antiviral unvorbehandelten“ Patienten einen Zusatznutzen von TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie TDF insbesondere aufgrund eines „verbesserten Verträglichkeitsprofils“ ab. Dieses, so der pU, ergäbe sich maßgeblich aus signifikanten Vorteilen für TAF im Hinblick auf Nierenerkrankungen und Veränderungen der Knochendichte / Frakturen. Für die Endpunkte SUE, schwere UE (Grad 3 bis 4) und Abbruch wegen UE leitet der pU hingegen keine Vorteile für TAF ab, da sich nach seinen Angaben keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt haben. Auch für die Endpunkte Gesamtmortalität, virologisches sowie serologisches Ansprechen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 24 in Anhang D).

Der pU betrachtet Nierenerkrankungen sowie Veränderungen der Knochendichte / Frakturen in verschiedenen Operationalisierungen. Statistisch signifikante Ergebnisse zeigen sich jedoch ausschließlich bei den Surrogatparametern Veränderung der eGFR_{CG} und Veränderung der Knochendichte, während die patientenrelevanten Operationalisierungen (z. B. Knochenfrakturen) kein statistisch signifikantes Ergebnis zeigen. Die vom pU vorgelegten Nachweise sind nicht geeignet, die Validität dieser Surrogatparameter zu belegen (siehe Abschnitt 2.8.2.9.4).

Dem gegenüber zeigen die im Anhang C dargestellten Tabellen zu häufigen UE, SUE, schweren UE (Grad 3 bis 4) und Abbrüchen wegen UE zur Gesamtpopulation der Studien GS 108 und GS 110 Unterschiede für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ zuungunsten von TAF. Ergebnisse aus der frühen Nutzenbewertung einer TAF enthaltenden Wirkstoffkombination zur Therapie von Patientinnen und Patienten mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) haben für diesen Endpunkt „Erkrankungen des Nervensystems“

(SOC) einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der Wirkstoffkombination mit TAF im Vergleich zu einer Wirkstoffkombination mit TDF gezeigt [7]. Es lässt sich daher die Hypothese aufstellen, dass auch im vorliegenden Anwendungsgebiet ein solcher Nachteil von TAF besteht. Wie oben angegeben hat der pU entsprechende Auswertungen für die zu bewertende Teilpopulation jedoch in seinem Dossier nicht vorgelegt.

Insgesamt wird das Postulat des pU einer „besseren Verträglichkeit“ von TAF durch sein eigenes Dossier nicht gestützt. Hingegen lässt sich ein geringerer Nutzen von TAF aufgrund fehlender Berichterstattung zu zahlreichen UE bzw. ihren verschiedenen Operationalisierungen nicht ausschließen.

Bildung der Teilpopulation nicht sachgerecht, fälschliche Zuordnung von Patienten mit gegenteiligem Vorbehandlungsstatus auf die Teilpopulation

Wie bereits beschrieben zieht der pU für die vorliegende Fragestellung aus beiden Studien jeweils eine Teilpopulation heran, welche aus der Studie GS 108 insgesamt 335 Patienten und aus Studie GS 110 insgesamt 667 Patienten umfasst. Der pU beschreibt in Modul 4 A seines Dossiers, dass die von ihm betrachtete Teilpopulation der „oral antiviral unvorbehandelten“ Patienten jeweils dem Stratum der „oral antiviral unvorbehandelten“ Patienten aus den Studien GS 108 und GS 110 entspräche. Das Vorgehen des pU ist jedoch aus folgenden Gründen nicht adäquat:

- Die Stratifizierung der Patienten in den Studien GS 108 und GS 110 erfolgte entsprechend ihres oral antiviralen Therapiestatus zu Studienbeginn. Patienten, die im Rahmen ihrer Vorbehandlung ausschließlich Interferon erhielten, wurden daher ebenfalls dem Stratum der „oral antiviral unvorbehandelten“ Patienten zugeordnet. Dies betrifft in beiden Studien 61 Patienten (rund 5 % der Studienteilnehmer). Diese Zuordnung weicht von der Festlegung des G-BA ab, der keine Unterscheidung zwischen einer oral- bzw. einer parenteral verabreichten Vorbehandlung gemacht hat (siehe Abschnitt 2.8.1). Zudem liegt der Anteil der mit Interferon vorbehandelten Patienten in den Studien deutlich über den Angaben des pU, der deren Anteil für Deutschland auf 0,2 % beziffert hat und daher als vernachlässigbar einstuft.
- Davon unabhängig erlaubt das vom pU für die Aufteilung der Studienpopulation verwendete Schnittkriterium entsprechend des Stratifizierungsmerkmals „oral antiviraler Therapiestatus“ keine genaue Abgrenzung „oral antiviral unvorbehandelter“ Patienten. In den Studien GS 108 und GS 110 erfolgte die Zuordnung eines Patienten zum Stratum „oral antiviral unvorbehandelt“ auch dann, wenn die Patienten oral antiviral vorbehandelt wurden, die Dauer der oral antiviralen Vorbehandlung jedoch weniger als 12 Wochen betrug. Patienten, bei denen aufgrund eines unzureichenden Ansprechens auf ihre Vorbehandlung innerhalb der ersten 3 Behandlungsmonate bereits ein primäres Therapieversagen vorlag [8], wurden demnach fälschlich dem Stratum „oral antiviral unvorbehandelt“ zugeordnet. Wie viele Patienten dies betrifft ist unklar, da der pU sich hierzu nicht äußert.

- Schließlich lassen Angaben in Modul 4 A zum oral antiviralen Vorbehandlungsstatus darauf schließen, dass der pU jeweils Patienten mit gegenteiligem Vorbehandlungsstatus den von ihm betrachteten Teilpopulationen („oral antiviral unvorbehandelt“ vs. „oral antiviral vorbehandelt“) zugeordnet hat (siehe auch Tabelle 7). Der pU liefert jedoch keine Begründungen für diese fälschlichen Zuordnungen. Insofern bleibt unklar, nach welchen Kriterien der pU die Patienten auf die von ihm betrachteten Teilpopulationen überhaupt zugeordnet hat.

Tabelle 7: Übersicht der vom pU fälschlich in die von ihm betrachteten Teilpopulationen zugeordneten Patienten – RCT, direkter Vergleich: TAF vs. TDF

Studie	TAF	TDF
Angaben zum Vorbehandlungsstatus mit Nukleos(t)id-Analoga	n (%)	n (%)
Teilpopulation aus Modul 4 A ^a		
Gruppe innerhalb Teilpopulation aus Modul 4 A ^b		
GS 108	N = 285	N = 140
Stratum „oral antiviral unvorbehandelt“ (gemäß Modul 4 A)	225 (78,9) ^c	110 (78,6) ^c
davon doch oral antiviral vorbehandelt	8 (3,6)	3 (2,7)
Stratum „oral antiviral vorbehandelt“ (gemäß Modul 4 A)	60 (21,1) ^c	30 (21,4) ^c
davon doch oral antiviral unvorbehandelt	8 (13,3)	2 (6,7)
GS 110	N = 581	N = 292
Stratum „oral antiviral unvorbehandelt“ (gemäß Modul 4 A)	444 (76,4)	223 (76,4)
davon doch oral antiviral vorbehandelt	25 (5,6)	10 (4,5)
Stratum „oral antiviral vorbehandelt“ (gemäß Modul 4 A)	137 (23,6)	69 (23,6)
davon doch oral antiviral unvorbehandelt	11 (8,0)	2 (2,9)
<i>Kursiv gesetzte Angaben bedeuten, dass sich die Prozentangaben jeweils auf das „Stratum“ beziehen.</i>		
a: Sofern die Dauer der Vorbehandlung weniger als 12 Wochen betrug, erfolgte eine Zuordnung zum Stratum „oral antiviral unvorbehandelt“.		
b: Die Kategorisierung eines Patienten als „oral antiviral vorbehandelt“ erfolgte unabhängig von der Dauer der Vorbehandlung.		
c: eigene Berechnung		
n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil(fumarat)		

Auch wenn die beschriebenen Kritikpunkte jeweils vergleichsweise kleine Patientenzahlen betreffen bleibt unklar, inwiefern sich diese in ihrer Gesamtheit auf die Ergebnisse auswirken. Eine potenzielle Verzerrung lässt sich daher nicht ausschließen.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1)

Die vom pU für die Bewertung des Zusatznutzens von TAF bei therapienaiven Erwachsenen vorgelegten Daten sind inhaltlich unvollständig. Aus diesen Daten gibt es daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 1)

Da der pU für therapienaive Erwachsene keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von TAF für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)

GS 108

Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HLY, Chuang WL, Stepanova T et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1(3): 196-206.

Gilead Sciences. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for treatment of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 10.02.2017 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940341>.

Gilead Sciences. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of tenofovir alafenamide (TAF) 25 mg QD versus tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 300 mg QD for the treatment of HBeAg-negative, chronic hepatitis B [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 26.04.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000626-63.

Gilead Sciences. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of tenofovir alafenamide (TAF) 25 mg QD versus tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 300 mg QD for the treatment of HBeAg-negative, chronic hepatitis B [online]. In: *Clinical Trials Registry India*. 27.09.2016 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=8288>.

Gilead Sciences. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of tenofovir alafenamide (TAF) 25 mg QD versus tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 300 mg QD for the treatment of HBeAg-negative, chronic hepatitis B: study GS-US-320-0108; interim week 96 clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Gilead Sciences. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of tenofovir alafenamide (TAF) 25 mg QD versus tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 300 mg QD for the treatment of HBeAg-negative, chronic hepatitis B: study GS-US-320-0108; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

GS 110

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

Gilead Sciences. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for treatment of hepatitis B e antigen-positive hepatitis B: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.02.2017 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940471>.

Gilead Sciences. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of tenofovir alafenamide (TAF) 25 mg QD versus tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 300 mg QD for the treatment of HBeAg positive, chronic hepatitis B [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 26.04.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000636-10.

Gilead Sciences. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of tenofovir alafenamide (TAF) 25 mg QD versus tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 300 mg QD for the treatment of HBeAg-positive, chronic hepatitis B [online]. In: Clinical Trials Registry India. 27.09.2016 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=8295>.

Gilead Sciences. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of tenofovir alafenamide (TAF) 25 mg QD versus tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 300 mg QD for the treatment of HBeAg positive, chronic hepatitis B: study GS-US-320-0110; interim week 48 clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Gilead Sciences. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of tenofovir alafenamide (TAF) 25 mg QD versus tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 300 mg QD for the treatment of HBeAg positive, chronic hepatitis B: study GS-US-320-0110; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

2.4 Fragestellung 2: therapieerfahrene Erwachsene

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 2)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu TAF (Stand zum 18.01.2017)
- bibliografische Recherche zu TAF (Stand zum 18.01.2017)
- Suche in Studienregistern zu TAF (Stand zum 18.01.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu TAF (letzte Suche am 12.04.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Studienpool des pU für den direkten Vergleich

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifizierte der pU für die Fragestellung 2 insgesamt 2 randomisierte, aktiv kontrollierte Studien, die Studien GS 108 und GS 110. Beide Studien (jeweils eine andere Teilpopulation) hat der pU auch für Fragestellung 1 herangezogen. Entsprechende Informationen zu Studiendesign, Therapieregime und Studienpopulation finden sich daher in Abschnitt 2.3.1 sowie Tabelle 13 und Tabelle 14 in Anhang A.

Die vom pU zu den Teilpopulationen der „oral antiviral vorbehandelten“ Patienten vorgelegten Daten sind allerdings aus folgenden Gründen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant:

- Der pU hat analog wie bei der Fragestellung 1 die Ergebnisse nur selektiv berichtet (siehe Abschnitt 2.3.1). Die vorgelegten Daten sind daher inhaltlich unvollständig.
- Ebenso ist der Teilpopulationsschnitt zur Abgrenzung der therapieerfahrenen Patienten nicht sachgerecht und widersprüchlich (siehe Tabelle 7 in Abschnitt 2.3.1)
- Die Studien wären aber auch bei vollständiger Datenlieferung nicht für Fragestellung 2 verwertbar, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist. Dies wird im Folgenden erläutert.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in den vorgelegten Studien nicht umgesetzt

Die Studien GS 108 und GS 110 sind für die Bewertung des Zusatznutzens von TAF bei therapieerfahrenen Erwachsenen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie in beiden Studien nicht umgesetzt wurde:

- Im Vergleichsarm beider Studien erhielten alle vom pU betrachteten „oral antiviral vorbehandelten“ Patienten ein einheitliches Therapieregime in Form einer täglichen Dosis von 300 mg TDF. Damit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie einer patientenindividuellen antiviralen Therapie in Abhängigkeit von Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsels nicht umgesetzt. Der pU liefert keine sachgerechte Begründung, dass TDF für die in die Studien GS 108 und GS 110 eingeschlossenen Patienten die patientenindividuell optimierte Therapie war.
- Für Patienten, welche bis zu ihrem Studieneinschluss noch nicht mit TDF vorbehandelt wurden, stellt TDF gemäß Leitlinien 1 von mehreren möglichen Therapieoptionen dar [8-10]. Sofern sich im Rahmen der Vorbehandlung bereits multiple Resistenzen gegenüber verschiedenen Nukleos(t)id-Analoga ausgebildet haben, empfehlen Leitlinien eine Umstellung auf eine Kombinationstherapie mit TDF und Entecavir. Aus den Studienunterlagen zu GS 108 und GS 110 ist jedoch nicht ersichtlich, dass die eingeschlossenen „oral antiviral vorbehandelten“ Patienten überhaupt auf Resistenzen gegenüber Nukleos(t)id-Analoga untersucht wurden. Insofern bleibt unklar, ob bei allen „oral antiviral vorbehandelten“ Patienten, welche bis zu ihrem Einschluss in die Studien GS 108 und GS 110 nicht mit TDF vorbehandelt wurden, eine Monotherapie mit TDF die für sie optimale patientenindividuelle antivirale Therapie darstellt (siehe Abschnitt 2.8.1).
- Für Patienten, welche bereits vor Studieneinschluss eine Vorbehandlung mit TDF erhielten, wird gemäß Leitlinien bei nicht ausreichendem virologischem Ansprechen oder einer Resistenzentwicklung eine Umstellung auf Entecavir bzw. eine Hinzunahme von Lamivudin, Telbivudin oder Entecavir zur bestehenden Therapie mit TDF empfohlen [8-10], sodass eine unveränderte Fortsetzung der TDF-Therapie nicht adäquat ist. Anders als vom pU dargestellt, ist der Anteil dieser Patienten nicht vernachlässigbar, sondern liegt in der Teilpopulation der „oral antiviral vorbehandelten“ Patienten in beiden Studien in beiden Armen jeweils über 20 % (siehe Abschnitt 2.8.2.3.2).

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2)

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

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 2)

Da der pU für therapieerfahrene Erwachsene keine relevanten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von TAF für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.5 Fragestellung 3: therapienaive Jugendliche

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 3)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu TAF (Stand zum 18.01.2017)
- bibliografische Recherche zu TAF (Stand zum 18.01.2017)
- Suche in Studienregistern zu TAF (Stand zum 18.01.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu TAF (letzte Suche am 12.04.2017)

Der pU hat keine relevante Studie identifiziert. Auch durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 3)

Der pU hat für die Bewertung des Zusatznutzens von TAF bei therapienaiven Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg keine Daten vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 3)

Da der pU für therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von TAF für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diese Patientinnen und Patienten ebenfalls keinen Zusatznutzen beansprucht.

2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.6 Fragestellung 4: therapieerfahrene Jugendliche

2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 4)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu TAF (Stand zum 18.01.2017)
- bibliografische Recherche zu TAF (Stand zum 18.01.2017)
- Suche in Studienregistern zu TAF (Stand zum 18.01.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu TAF (letzte Suche am 12.04.2017)

Der pU hat keine relevante Studie identifiziert. Auch durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 4)

Der pU hat für die Bewertung des Zusatznutzens von TAF bei therapieerfahrenen Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg keine Daten vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.6.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 4)

Da der pU für therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von TAF für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diese Patientinnen und Patienten ebenfalls keinen Zusatznutzen beansprucht.

2.6.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 4)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 8 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 8: TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung chronischer Hepatitis B weder für terapienaive Erwachsene (Fragestellung 1) noch für therapieerfahrene Erwachsene (Fragestellung 2) belegt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für „oral antiviral unvorbehandelte“ Erwachsene einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen und für „oral antiviral vorbehandelte“ Erwachsene einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet.

Für terapienaive sowie vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) leitet der pU übereinstimmend mit den Ergebnissen der Nutzenbewertung keinen Zusatznutzen ab.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.8 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Fragestellung 1: therapienaive Erwachsene

Der pU gibt an der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen, bezieht diese jedoch abweichend zum G-BA nicht auf therapienaive, sondern auf „oral antiviral unvorbehandelte“ Erwachsene. Damit erweitert er seine Vergleichstherapie auch auf Patienten, die als Vorbehandlung Interferon erhalten haben, welches nicht oral verabreicht wird. Der pU argumentiert, dass die vom G-BA vorgegebene Unterscheidung in therapienaive bzw. therapieerfahrene Patienten nicht explizit zwischen einer Vorbehandlung mit oral applizierten Nukleos(t)id-Analoga und solchen mit Interferon differenziere. Leitlinien und Fachinformationen, so der pU, würden jedoch regelhaft zwischen diesen beiden Substanzklassen unterscheiden [9-13]. Insbesondere eine Vorbehandlung mit Nukleos(t)id-Analoga sei dabei für die weitere Therapieauswahl von entscheidender Bedeutung. Darüber hinaus argumentiert der pU in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.1), dass davon auszugehen sei, dass der Anteil der mit Interferon vorbehandelten Patienten in Deutschland nur 0,2 % betrage und somit die Population der therapienaiven Patienten nahezu dem der „oral antiviral unvorbehandelten“ Patienten entspreche.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Patienten, die als Vorbehandlung ausschließlich Interferon erhalten haben, werden der Festlegung des G-BA folgend ebenfalls als therapieerfahren aufgefasst. Die Argumentation des pU, dass in Leitlinien oder Fachinformationen zwischen verschiedenen antiviralen Substanzklassen unterschieden werde, ist dabei nicht entscheidend. Vielmehr bildet die Festlegung des G-BA für therapieerfahrene Erwachsene – eine patientenindividuelle antivirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie – genau die Situation unterschiedlicher Vortherapien und Substanzklassen ab. Der pU äußert sich zudem nicht dazu, welche Therapieoption für Patienten im Falle eines Versagens einer Vorbehandlung mit Interferon überhaupt in Erwägung zu ziehen wäre bzw. für diese Patienten die optimale Therapieoption darstellen würde.

Auch die vom pU vorgebrachte Argumentation, dass der Anteil der mit Interferon vorbehandelten Patienten vernachlässigbar und damit nicht entscheidend für die von ihm vorgenommene Unterteilung der Zielpopulationen sei, ist für die Festlegung der Patientengruppen zunächst irrelevant. Darüber hinaus spiegelt sich dieser vom pU postulierte geringe Anteil auch nicht in den von ihm vorgelegten Studien GS 108 und GS 110 wider (siehe Tabelle 15 in Anhang A). Vielmehr muss für die jeweilige Studie geprüft werden, ob die Populationen geeignet sind, die Fragestellungen hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu beantworten.

Fragestellung 2: therapieerfahrene Erwachsene

Der pU benennt eine patientenindividuelle antivirale Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie für „oral antiviral vorbehandelte“ Erwachsene und folgt somit der Festlegung des G-BA. Wie zu Fragestellung 1 dargestellt, wird abweichend vom pU diese zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß der Festlegung des G-BA für alle therapieerfahrenen Patienten herangezogen. Damit umfasst sie auch Patienten, die eine nicht orale Vorbehandlung mit Interferonen erhalten haben. Der pU beschreibt in Modul 3 A zudem, warum er die zweckmäßige Vergleichstherapie in den von ihm vorgelegten Studien als umgesetzt betrachtet. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt (siehe Abschnitte 2.4.1 und 2.8.2.3.2).

Fragestellungen 3 und 4: Therapienaive und therapieerfahrene Jugendliche

Auch für Jugendliche unterscheidet der pU nicht zwischen insgesamt therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten, sondern zwischen „oral antiviral unvorbehandelten“ und „oral antiviral vorbehandelten“ Patienten. Da für Jugendliche insgesamt nur orale Therapieoptionen bestehen, deckt sich dies jedoch mit der Festlegung des G-BA.

Der pU benennt in Übereinstimmung mit dem G-BA für „oral antiviral unvorbehandelte“ Jugendliche (Fragestellung 3) TDF oder Entecavir und für „oral antiviral vorbehandelte“ Jugendliche (Fragestellung 4) TDF als zweckmäßige Vergleichstherapie.

2.8.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.8.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens des Nukleotid-Analogen TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zur Behandlung der chronischen Hepatitis B.

Für die zu betrachtenden Populationen gibt der pU an, dass er diese jeweils nach dem oral antiviralen Therapiestatus unterschieden habe („oral antiviral nicht-vorbehandelt“ gegenüber „oral antiviral vorbehandelt“). Insgesamt führt der pU 4 Patientenpopulationen auf, aus denen sich für das Dossier entsprechend die getrennt voneinander zu bearbeitenden Fragestellungen ergeben. Die Bewertung soll laut pU anhand patientenrelevanter Endpunkte auf der Basis von RCT erfolgen. Der pU gibt an, nur Studien mit einer Mindestdauer von 48 Wochen in die Bewertung einzuschließen.

Der Fragestellung und den Ein- und Ausschlusskriterien des pU wird mit folgenden Einschränkungen gefolgt.

Population / Vergleichstherapie

Wie bereits in Abschnitt 2.8.1 ausführlich dargelegt wird dem Vorgehen des pU, die zu betrachtenden Populationen nach dem oral antiviralen Therapiestatus zu unterscheiden („oral antiviral nicht-vorbehandelt“ gegenüber „oral antiviral vorbehandelt“), nicht gefolgt. Erwachsene Patienten, die im Rahmen einer Vorbehandlung ausschließlich Interferon erhalten haben, werden ebenfalls als therapieerfahren aufgefasst. Für die vorliegende Nutzenbewertung gilt für alle therapieerfahrenen Erwachsenen die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (eine patientenindividuelle antivirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel).

Endpunkte

Der pU beschreibt Endpunkte, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Da keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vorliegen (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.4.1), wird auf eine entsprechende Kommentierung verzichtet.

2.8.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Der pU beschreibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.3 die statistische Methodik zur Berechnung von Effektschätzern, zur Durchführung von Metaanalysen, zur Abschätzung der klinischen Relevanz und zum Umgang mit Heterogenität. Der pU gibt auch Kriterien für klinische Heterogenität an, nach denen auch bei Vorliegen mehrerer Studien keine Metaanalyse durchgeführt werden soll. Diese Kriterien umfassen Studiencharakteristika, Populationscharakteristika, Begleiterkrankungen, Begleitbehandlungen, Operationalisierungen von Endpunkten und Beobachtungsdauern. Der Methodik wird weitestgehend gefolgt.

Unklare Angaben macht der pU zur Wahl des Modells für die metaanalytische Zusammenfassung. Der pU beschreibt, dass alle Metaanalysen auf Modellen mit zufälligen Effekten beruhen sollen. In der Spezifikation für dichotome und kontinuierlichen Variablen werden jedoch ausschließlich Modelle mit festem Effekt genannt (Mantel-Haenszel- und Inverse-Varianz-Methode).

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorliegen (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.4.1), werden weitere Aspekte der Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.8.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.8.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

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

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

Suche in Studienregistern

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

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

Zusammenfassung

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

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

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu TAF im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

2.8.2.3.2 Studienpool

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

Fragestellung 1: therapie-naive Erwachsene

Der pU identifiziert die beiden direkt vergleichenden Studien GS 108 und GS 110. Für die Fragestellung 1 ist jeweils nur eine Teilpopulation aus beiden Studien relevant (siehe Abschnitt 2.3.1). Da die vom pU im Dossier vorgelegte Datenlage aus den in Abschnitt 2.3.1 genannten Gründen inhaltlich unvollständig ist liegen für Fragestellung 1 keine geeigneten Daten vor.

Fragestellung 2: therapieerfahrene Erwachsene

Der pU zieht auch für Fragestellung 2 jeweils eine Teilpopulation der beiden Studien GS 108 und GS 110 heran. Die Studien sind jedoch nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten. In beiden Studien erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein einheitliches Therapieregime in Form einer täglichen Dosis von 300 mg TDF. Damit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie einer patientenindividuellen antiviralen Therapie in Abhängigkeit von Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsels nicht umgesetzt. Der Argumentation des pU, dass TDF eine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstelle wird nicht gefolgt und der pU weist auch nicht nach, dass TDF für die in die Studien GS 108 und GS 110 eingeschlossenen Patienten die patientenindividuell optimierte Therapie war.

- Der pU argumentiert, dass für Patienten, welche bis zu ihrem Studieneinschluss noch nicht mit TDF vorbehandelt wurden und bei denen beispielsweise aufgrund eines virologischen Versagens oder dem Auftreten von Resistenzen gegenüber der bisherigen Therapie von einer nicht optimalen Versorgung auszugehen sei, eine Umstellungsindikation vorgelegen habe. Laut Empfehlungen aus Leitlinien [9] käme bei Versagen einer Monotherapie mit Adefovir, Lamivudin, Entecavir oder Telbivudin regelhaft eine Umstellung auf TDF infrage, welches somit für diese Patienten die individuell optimierte, antivirale Therapie darstelle.
- Für Patienten, welche bereits vor Studieneinschluss eine Vorbehandlung mit TDF erhielten sei dagegen unklar, ob eine Umstellungsindikation vorgelegen habe. Aufgrund des geringen Anteils TDF-vorbehandelter Patienten innerhalb der von ihm betrachteten Teilpopulation der „oral antiviral vorbehandelten“ Patienten (laut pU 5,0 % in Studie GS 108 bzw. 9,2 % in Studie GS 110) sei dies jedoch für die Bewertung nicht relevant.

Dieser Argumentation wird nicht gefolgt. Der G-BA hat zum einen für Fragestellung 2 (therapieerfahrene Erwachsene) eine patientenindividuelle antivirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel festgelegt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stehen eine Reihe

zugelassener Wirkstoffe (Adefovirdipivoxil [14], Entecavir [13], Interferon alfa-2a [15], Interferon alfa-2b [16], Lamivudin [17], Peginterferon alfa-2a [18], Telbivudin [19] und TDF [4]) zur Verfügung. Es ist davon auszugehen, dass die bestehenden Therapieoptionen für den einzelnen Patienten nicht als gleichwertig und austauschbar angesehen werden können. Vielmehr muss für jeden Patienten geprüft werden, welche dieser Therapien für ihn die richtige ist. Dies ist durch die Einschränkung der Vergleichstherapie auf eine Monotherapie mit TDF, wie sie in den Studien GS 108 und GS 110 verabreicht wurde, aber nicht gewährleistet. Zum anderen beziehen sich die Angaben zum Anteil der mit TDF vorbehandelten Patienten auf die Gesamtpopulation, nicht jedoch auf die vom pU betrachtete Teilpopulation. In Letzterer war die Größenordnung der Anteile der mit TDF vorbehandelten Patienten in beiden Studien mit > 20 % nicht vernachlässigbar und somit durchaus relevant für die Bewertung.

Beide Aspekte werden im Folgenden ausführlich beschrieben.

TDF-Monotherapie keine generelle Option für nicht mit TDF vorbehandelte Patienten

Die Umstellung auf eine Monotherapie mit TDF stellt für Patienten mit einem Therapieversagen unter einer Behandlung mit Adefovir, Lamivudin, Telbivudin oder Entecavir gemäß Empfehlungen in Leitlinien 1 von mehreren möglichen Therapieoptionen dar [8-10]. Für einige Situationen empfehlen die Leitlinien auch Entecavir. Sofern sich im Rahmen der Vorbehandlung bereits multiple Resistenzen gegenüber verschiedenen Nukleos(t)id-Analoga ausgebildet haben, wird eine Umstellung auf eine Kombinationstherapie mit TDF und Entecavir empfohlen. In den Studienunterlagen zu GS 108 und GS 110 ist nicht ersichtlich, dass die eingeschlossenen „oral antiviral vorbehandelten“ Patienten überhaupt auf Resistenzen gegenüber Nukleos(t)id-Analoga untersucht wurden. Der pU macht hierzu auch in seinem Dossier keine Angaben. Insgesamt weist der pU daher nicht nach, dass bei allen „oral antiviral vorbehandelten“ Patienten, welche bis zu ihrem Einschluss in die Studien GS 108 und GS 110 nicht mit TDF vorbehandelt wurden, eine Monotherapie mit TDF die für sie optimale patientenindividuelle antivirale Therapie darstellt.

Relevanter Anteil TDF-vorbehandelter Patienten in der vom pU betrachteten Teilpopulation

Für Patienten, bei denen sich unter einer Behandlung mit TDF die Notwendigkeit einer Therapieanpassung z. B. aufgrund eines nicht ausreichenden virologischen Ansprechens oder einer Resistenzentwicklung ergibt, empfehlen Leitlinien entweder eine Umstellung auf Entecavir oder eine Hinzunahme von Entecavir [8,10] bzw. eine Hinzunahme von Lamivudin, Telbivudin oder Entecavir [9] zur bestehenden Therapie mit TDF. Die im Vergleichsarm der Studien GS 108 und GS 110 verabreichte Monotherapie mit TDF stellt somit für diese Patienten keine adäquate Therapie dar. Vielmehr führten TDF-vorbehandelte Patienten bei Zuteilung in den Vergleichsarm ihre bereits vor Studieneinschluss bestehende Vorbehandlung unverändert fort. Die Größenordnung der Anteile der mit TDF vorbehandelten Patienten innerhalb der vom pU betrachteten Teilpopulation der „oral antiviral vorbehandelten“

Patienten ist entgegen der Einschätzung des pU in beiden Studien keinesfalls vernachlässigbar, sondern liegt in beiden Studien in beiden Armen jeweils über 20 %. Eine Übersicht zu den vor Studienbeginn als Vorbehandlung verabreichten Nukleos(t)id-Analoga zeigt die folgende Tabelle 9.

Tabelle 9: Art der Vorbehandlung mit Nukleos(t)id-Analoga zu Studienbeginn in den vom pU eingeschlossenen Studien (Auswertung für alle „oral antiviral vorbehandelten“ Patienten unabhängig von der Dauer der Vorbehandlung)

Studie Vorbehandlung	TAF	TDF
	n ^a (%) ^b	n ^a (%) ^b
GS 108	N^c = 60	N^c = 31
Adefovirdipivoxil	4 (6,7)	3 (9,7)
Clevudin	1 (1,7)	3 (9,7)
Entecavir	32 (53,3)	9 (29,0)
Lamivudin	27 (45,0)	15 (48,4)
TDF	14 (23,3)	7 (22,6)
Telbivudin	3 (5,0)	5 (16,1)
GS 110	N^c = 151	N^c = 77
Adefovirdipivoxil	31 (20,5)	11 (14,3)
Clevudin	8 (5,3)	0 (0,0)
Entecavir	77 (51,0)	40 (51,9)
Lamivudin	59 (39,1)	25 (32,5)
Tenofoviralfenamid	2 (1,3)	1 (1,3)
TDF	43 (28,5)	27 (35,1)
Telbivudin	18 (11,9)	7 (9,1)
a: Mehrfachnennung möglich		
b: eigene Berechnung		
c: Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten mit oral antiviraler Vorbehandlung mit Nukleos(t)id-Analoga vor Studienbeginn. Die Kategorisierung eines Patienten als „oral antiviral vorbehandelt“ erfolgte unabhängig von der Dauer der Vorbehandlung.		
n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil(fumarat)		

Fragestellungen 3 und 4: Therapienaive und therapieerfahrene Jugendliche

Der pU identifiziert für die Fragestellungen 3 und 4 keine relevanten Studien. Somit liegen weder für Fragestellung 3 (therapienaive Jugendliche), noch für Fragestellung 4 (therapieerfahrene Jugendliche) relevante Daten vor.

2.8.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die vom pU für Fragestellung 1 vorgelegten Daten sind inhaltlich unvollständig. Für die Fragestellungen 2, 3 und 4 legt der pU keine relevanten Studien vor. Die Ausführungen des

pU zu den Ergebnissen der Studien GS 108 und GS 110, die er für die Fragestellungen 1 (therapienaive Erwachsene) und 2 (therapieerfahrenen Erwachsene) heranzieht, werden daher nicht kommentiert.

Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass der pU auf die Durchführung von Metaanalysen verzichtet. Den zugrunde liegenden Studien GS108 und GS110 bescheinigt der pU eine „hohe klinische Homogenität sowohl hinsichtlich der Patientenpopulation als auch hinsichtlich des Studiendesigns“. Allerdings stellt der pU in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3, fest, dass aufgrund der unterschiedlichen Auswertungszeitpunkte (GS108: 96 Wochen, GS110: 72 Wochen) eine metaanalytische Zusammenfassung „grundsätzlich“ nicht möglich sei. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Wären heterogene Ergebnisse beobachtet worden, hätten diese – unter anderem – mit Hinblick auf die unterschiedlichen Beobachtungsdauern diskutiert werden können.

2.8.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von TAF herangezogen.

2.8.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

2.8.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

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

2.8.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.8.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Fragestellung 1: therapienaive Erwachsene

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm betrachtete Teilpopulation der „oral antiviral unvorbehandelten“ erwachsenen Patienten in den beiden von ihm eingeschlossenen Studien GS 108 und GS 110. Die vorgelegten Daten sind jedoch inhaltlich unvollständig (siehe Abschnitt 2.3.1). Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise werden daher nicht kommentiert.

Fragestellung 2: therapieerfahrene Erwachsene

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm betrachtete Teilpopulation der „oral antiviral vorbehandelten“ erwachsenen Patienten in den beiden von ihm eingeschlossenen Studien GS 108 und GS 110. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie insgesamt nicht relevant (siehe Abschnitt 2.4.1). Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise werden daher nicht kommentiert.

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

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

Fragestellung 1: therapienaive Erwachsene

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen von TAF zur Behandlung chronischer Hepatitis B bei therapienaiven Erwachsenen beruht auf den von ihm betrachteten Teilpopulationen der „oral antiviral unvorbehandelten“ erwachsenen Patienten in den Studien GS 108 und GS 110. Der pU leitet für „oral antiviral unvorbehandelte“ Erwachsene einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt. Die vom pU für Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene) vorgelegten Daten sind aus den zuvor genannten Gründen für die Beantwortung der Fragestellung 1 inhaltlich unvollständig und daher nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet. Die Begründung ist dem Abschnitt 2.3.1 zu entnehmen.

Fragestellung 2: therapieerfahrene Erwachsene

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen von TAF zur Behandlung chronischer Hepatitis B bei therapieerfahrenen Erwachsenen beruht auf den von ihm betrachteten Teilpopulationen der „oral antiviral vorbehandelten“ erwachsenen Patienten in den Studien GS 108 und GS 110. Der pU leitet für „oral antiviral vorbehandelte“ Erwachsene einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ab.

Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt. Die vom pU für Fragestellung 2 (therapieerfahrene Erwachsene) vorgelegten Daten sind aus den zuvor genannten Gründen für die Beantwortung der Fragestellung 2 nicht relevant. Die Begründung ist dem Abschnitt 2.4.1 zu entnehmen.

Fragestellungen 3 und 4: therapienaive und therapieerfahrene Jugendliche

Der pU identifiziert für die Fragestellungen 3 (therapienaive Jugendliche) und 4 (therapieerfahrene Jugendliche) keine relevanten Daten und beansprucht für Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg keinen Zusatznutzen.

Die Einschätzungen des pU für die Fragestellungen 3 (therapienaive Jugendliche) und 4 (therapieerfahrene Jugendliche) werden geteilt.

2.8.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.8.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von TAF eingesetzt.

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

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

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

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

2.8.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten und beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4) warum aus seiner Sicht aus den Surrogatendpunkten glomeruläre Filtrationsrate und Knochendichte Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt.

Der pU beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4) die Assoziation von Nierenfunktionsstörungen (Verminderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate [eGFR]) mit der Entwicklung einer Nierenerkrankung im Endstadium, eines Nierenversagens, kardiovaskulärer Erkrankungen sowie der Gesamtmortalität. Er weist außerdem auf die prädiktive Eigenschaft der Knochendichte für das künftige Frakturrisiko sowie ihre Assoziation mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko hin.

Der pU führt Publikationen auf, die aus seiner Sicht Evidenz zur Korrelation von Veränderungen der oben genannten Surrogatparameter und klinischen Endpunkte zeigen. Die Ausführungen des pU sind dabei im Wesentlichen identisch zu Darstellungen in seinem

Dossier zur Wirkstoffkombination von Emtricitabin und TAF zur Therapie von Patientinnen und Patienten mit HIV [20]. Wie bereits in der Dossierbewertung A16-30 [7] als auch in den Tragenden Gründen des G-BA zu diesem Verfahren [21] dargelegt sind die vom pU vorgelegten Nachweise jedoch sämtlich nicht geeignet, die Validität der Surrogatparameter zu Nierenerkrankungen und Knochenerkrankungen zu belegen. Insbesondere wurde die maßgebliche Frage (Zusammenhang zwischen dem Effekt auf den Surrogatparameter und dem Therapieeffekt für patientenrelevante Endpunkte) nicht untersucht [22]. Dies gilt ebenso für die 2 vom pU zusätzlich in seinem aktuellen Dossier vorgelegten Publikationen [23,24].

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die chronische Hepatitis B (CHB) nachvollziehbar und plausibel dar. Tenofoviralfenamid (TAF) wird gemäß der Fachinformation [3] bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zur Behandlung der CHB angewendet.

Der G-BA unterteilt die Zielpopulation in 4 Patientengruppen:

- therapienaive Erwachsene
- therapieerfahrene Erwachsene
- therapienaive Jugendliche
- therapieerfahrene Jugendliche

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert den hohen Bedarf an neuen Therapieoptionen mit verbesserter Sicherheit innerhalb der Erkrankung – insbesondere bei Patienten mit dem Risiko einer Nierenfunktionsstörung. Zudem bestehe ein hoher therapeutischer Bedarf bei jugendlichen Patientinnen und Patienten aufgrund eingeschränkter Therapiealternativen.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU ermittelt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in 3 Schritten:

- 1) Als Ausgangspunkt setzt der pU eine Prävalenzspanne von 0,3 % bis 0,7 % der chronischen Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion in Deutschland an. Er entnimmt die Untergrenze der Prävalenzraten aus der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) aus den Jahren 2008 bis 2011 basierend auf einer repräsentativen Stichprobe von 18- bis 79-Jährigen [25] sowie die Obergrenze aus der Querschnittsstudie aus dem Jahr 2002 von Huetter et al. (2014) basierend auf einer Zufallsstichprobe aus einer süddeutschen Kleinstadt [26]. Die Prävalenz wurde dabei auf Basis des Nachweises von HBV-Antigenen und Antikörpern ermittelt. Für Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren liegen laut pU keine Prävalenzangaben vor, sodass für die gesamte Zielpopulation die Prävalenzrate der Erwachsenenpopulation verwendet wird. Ausgehend von einer Bevölkerung im Alter über 12 Jahren von 72 779 104 [27] berechnet der pU zwischen 218 337 und 509 454 Personen mit chronischer HBV-Infektion in Deutschland pro Jahr.

2) Der pU grenzt die Zielpopulation auf die behandlungsbedürftigen Patienten ein. Als behandlungsbedürftig sieht er Patienten mit einer Viruslast über 2000 Internationale Einheiten (IE)/mL und einem erhöhten Alanin-Aminotransferase(ALT)-Spiegel an. Mithilfe der Querschnittsstudie von Wolfram et al. (2015) [28] bestimmt der pU einen Anteil von 14,7 % der Patienten mit einer Viruslast von über 2000 IE/mL und errechnet 32 096 bis 74 890 Patienten.

Auf Basis dieser Studie [28] und einer weiteren Querschnittsstudie von Fischer et al. (2012) [29] bestimmt der pU zusätzlich einen Anteil von 43,8 % bis 59,4 % der Patienten mit einer Viruslast von über 2000 IE/mL und einem erhöhten ALT-Spiegel (14 058 bis 44 484 Patienten).

3) Abschließend errechnet der pU den Anteil der GKV-Versicherten in der Zielpopulation mit 86,06 % auf Basis der Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit [30] und dem Statistischen Bundesamt [27].

Es ergeben sich 12 098 bis 38 283 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Der pU differenziert die so errechnete Zielpopulation weiterhin nach Vortherapie (therapienaiv vs. therapieerfahren) sowie nach Alter (Erwachsene vs. Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren) wie folgt:

- Zur Berechnung der Population der Jugendlichen mit einer CHB geht der pU von einem Anteil von 3 % aus. Dem stehen die erwachsenen Patienten mit 97 % gegenüber. Diesem Anteil liegen Angaben der deutschen S3-Leitlinie [9], des Robert Koch-Instituts [31,32] sowie der bereits genannten Studien von Poethko-Müller (2013) [25] und Fischer et al. (2012) [29] zugrunde.
- Für die Unterteilung in therapienaive und therapieerfahrene Patienten verwendet der pU die oben genannte Studie von Fischer et al. (2012) [29]. Hierbei galten von den 1535 in die Analyse eingeschlossenen Patienten mit HBV-Infektion 883 als behandlungsbedürftig. Von diesen nehmen laut pU 487 Patienten eine neue Behandlung auf und 396 Patienten werden ohne Umstellung weiterbehandelt oder auf ein neues antivirales Arzneimittel umgestellt. Daraus errechnet der pU einen Anteil von 55,2 % therapienaiven und 44,8 % therapieerfahrenen Patienten. Der pU geht weiterhin davon aus, dass nahezu alle therapieerfahrene Patienten eine orale antivirale Vortherapie erhalten haben, da laut pU der Anteil der mit (PEG-)Interferon vorbehandelten Patienten mit 0,2 % vernachlässigbar sei.

Somit handelt es sich laut pU bei 6478 bis 20 498 GKV-Versicherten um therapienaive erwachsene Patienten. Bei 5257 bis 16 636 GKV-Versicherten handelt es sich laut pU um therapieerfahrene erwachsene Patienten.

Bei 200 bis 634 GKV-Versicherten handelt es sich um therapienaive jugendliche Patienten und bei 163 bis 515 GKV-Versicherten um therapieerfahrene jugendliche Patienten.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar jedoch mit methodischen Schwächen versehen. Die Angaben zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation sind mit Unsicherheit verbunden. Im Folgenden werden die wesentlichen Kritikpunkte dargelegt.

Zu 1) Aufgrund der Vorgehensweise zur Bestimmung der Prävalenzrate in beiden Studien, eine Stichprobe aus der Allgemeinbevölkerung auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, ist davon auszugehen, dass die geschätzten Prävalenzraten sowohl unentdeckte als auch diagnostizierte Fälle enthalten. In der Studie von Huetter et al. (2014) [26] zur Bestimmung der Obergrenze wurde eine Stichprobe von Erwachsenen aus einer süddeutschen Kleinstadt untersucht, dessen Repräsentativität für ganz Deutschland fraglich ist. Weiterhin bezieht sich die Studie auf das Jahr 2002. Aufgrund des beobachteten Rückgangs der HBV-Infektionen bis zum Jahr 2009, der dem in den 1990er-Jahren eingeführten Impfprogramm zugeschrieben wird [32], einerseits und der Zuwanderung aus Hochprävalenzgebieten andererseits sind die Angaben nur eingeschränkt auf die aktuelle Versorgungssituation übertragbar. Somit liegt eine Unsicherheit bezüglich der angesetzten Obergrenze vor.

Zudem weist der pU darauf hin, dass die untere Grenze der Prävalenzspanne zu hoch eingeschätzt ist, da in der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland aus den Jahren 2008 bis 2011 [25] auch Patienten in einer späteren Phase einer akuten HBV-Infektion miteingeschlossen sind. Diese sind jedoch für die Bestimmung der Anzahl der Patienten mit CHB nicht relevant.

Für Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren liegen laut pU keine Prävalenzangaben vor, sodass die Prävalenzrate der Erwachsenenpopulation verwendet wird. Hierbei geht der pU ebenfalls von einer geringfügigen Überschätzung der Patientenzahl aus.

Zu 2) Die Einschränkung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf behandlungsbedürftige Patienten ist mit Unsicherheit verbunden. Für die Fragestellungen der vorliegenden Bewertung ist die Anzahl der Patienten relevant, die gemäß der Zulassung für die Behandlung mit TAF infrage kommen. Dies sind alle Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit CHB [3]. Auch gemäß der Empfehlungen der S3- und EASL-Leitlinie kommen grundsätzlich alle Patienten mit CHB für eine antivirale Therapie infrage [8,9]. Daher liegt insgesamt eine mögliche Unterschätzung der GKV-Zielpopulation vor.

Die Annahme des pU, dass alle therapieerfahrenen Patienten eine orale antivirale Vortherapie erhalten haben, führt ebenfalls zu Unsicherheit.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht für die kommenden Jahre aufgrund der Erfolge des in den 1990er-Jahren implementierten Impfprogramms einerseits und der zunehmenden Zuwanderung aus

Regionen mit hoher Prävalenz der HBV-Infektion andererseits von einer stabilen bis leicht abnehmenden Entwicklung der Prävalenz der CHB in Deutschland aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

- 1) Therapienaive Erwachsene: (PEG-)Interferon-alfa-2a, Tenofoviridisoproxil(fumarat) (TDF) oder Entecavir
- 2) Therapieerfahrene Erwachsene: patientenindividuelle antivirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen
- 3) Therapienaive Jugendliche von 12 bis 17 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg: TDF oder Entecavir
- 4) Therapieerfahrene Jugendliche von 12 bis 17 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg: TDF

Der pU teilt die Zielpopulation entgegen der Vorgabe des G-BA nicht in „therapienaiv“ und „therapieerfahren“, sondern in „oral antiviral nicht-vorbehandelt“ und „oral antiviral vorbehandelt“. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da eine parenterale Therapie mit (PEG-) Interferon-alfa-2a und Interferon-alfa-2b ebenfalls eine antivirale Vorbehandlung darstellt.

Für die patientenindividuelle Therapie gibt der pU die Kosten der folgenden zur Behandlung der CHB zugelassenen Arzneimittel an: TDF, Entecavir, PEG-Interferon-alfa-2a, Interferon-alfa-2a, rekombinantes Interferon-alfa-2b, Adefovirdipivoxil, Telbivudin, Lamivudin.

Der pU berechnet für Lamivudin die Kosten für die Monotherapie. Er weist jedoch nicht darauf hin, dass Lamivudin gemäß der Fachinformation [17] bei Vorliegen einer dekompensierten Lebererkrankung in Kombination mit einem 2. Arzneimittel, das keine Kreuzresistenz gegen Lamivudin aufweist, einzunehmen ist.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zu der Behandlungsdauer von TAF entsprechen der Fachinformation [3]. Er geht von einer kontinuierlichen Behandlung aus.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen ebenfalls den Fachinformationen [4,13-19,33]. Der pU geht bei den zweckmäßigen Vergleichstherapien TDF, Entecavir, Adefovirdipivoxil, Telbivudin und Lamivudin von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer aus. Für PEG-Interferon-alfa-2a setzt der pU 48 Behandlungstage, für Interferon-alfa-2a 48 bis 72 Behandlungstage und für rekombinantes Interferon-alfa-2b 61 bis 91 Behandlungstage jeweils pro Jahr an.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von TAF und der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [3,4,13-19,33].

Der Verbrauch von Interferon-alfa-2a richtet sich nach der Körperoberfläche. Für seine Berechnungen legt der pU die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2016 zugrunde.

3.2.3 Kosten

TAF ist mit Stand vom 01.04.2017 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Kosten für TAF gibt der pU für diesen Stand korrekt wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2017 wieder.

Bei Lamivudin berücksichtigt der pU allerdings bei seinen Berechnungen nicht das wirtschaftlichste Präparat (Lamivudin Mylan).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßigen Vergleichstherapien überwiegend nachvollziehbar.

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

Laut pU sind bei der Behandlung der CHB generell regelmäßige Bestimmungen der Viruslast und der Transaminasen im Serum erforderlich. Er setzt diese lediglich bei PEG-Interferon-alfa-2a und rekombinantem Interferon-alfa-2b an, da die Bestimmungen gemäß der Fachinformationen [16,18] bei diesen Medikamenten besonders häufig erforderlich sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für TAF Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 5986,82 €. Die angegebenen Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und sind plausibel.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßigen Vergleichstherapien findet sich in Tabelle 12 in Abschnitt 4.4. Die angegebenen Jahrestherapiekosten von Entecavir, Interferon-alfa-2a, Telbivudin und Lamivudin entsprechen den Arzneimittelkosten. Für TDF, PEG-Interferon-alfa-2a, rekombinantes Interferon-alfa-2b und Adefovirdipivoxil entsprechen die Angaben des pU den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten von TDF, Entecavir, PEG-Interferon-alfa-2a, rekombinantes Interferon-alfa-2b und Telbivudin sind in der Größenordnung ebenfalls plausibel.

Bei Adefovirdipivoxil ist die Berechnung der Arzneimittelkosten nicht nachvollziehbar. Es handelt sich um eine Unterschätzung, da der pU – trotz korrekter Rabatte und Kosten pro Packung – zu geringe Arzneimittelkosten ausweist.

Bei Interferon-alfa-2a ist die Obergrenze der Arzneimittelkosten überschätzt, da der pU nicht die Kombination der Wirkstärken mit dem geringsten Verwurf angesetzt hat. Interferon-alfa-2a liegt als Fertigarzneimittel in Einmalspritzen zu 3, 4 ½, 6 und 9 Mio. IE/0,5 mL vor. Der pU kombiniert die Einmalspritzen 3, 6 und 9 Mio. IE/0,5 mL. Die Kombination 4 ½ und 6 Mio. IE/0,5 mL stellt für 72 Behandlungstage jedoch eine kostengünstigere Variante dar. Die Untergrenze hingegen ist nachvollziehbar.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Lamivudin sind überschätzt, weil der pU nicht das wirtschaftlichste Präparat in seinen Berechnungen berücksichtigt.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erwartet für TAF im Bereich der HBV-Infektion einen Versorgungsanteil von 10 % im Jahr 2017. Für die darauffolgenden Jahre 2018 und 2019 erwartet der pU einen Anstieg des Versorgungsanteils auf 14 % bzw. 21 %.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Insgesamt ist das Vorgehen des pU rechnerisch nachvollziehbar, aber mit methodischen Schwächen versehen. Daher sind die Angaben zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation insgesamt mit Unsicherheit behaftet.

Die Einschränkung des pU auf Patienten mit einer Viruslast von über 2000 IE/mL und erhöhtem ALT-Spiegel führt zu einer möglichen Unterschätzung der Zielpopulation, weil die

Anzahl der Patienten relevant ist, die gemäß Zulassung für eine Behandlung mit TAF infrage kommen.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für TAF und den zweckmäßigen Vergleichstherapien TDF, Entecavir, PEG-Interferon-alfa-2a, rekombinantem Interferon-alfa-2b und Telbivudin sind in der Größenordnung plausibel.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Adefovirdipivoxil stellen eine Unterschätzung dar.

Weiterhin steht für die Berechnung der Obergrenze der Arzneimittelkosten für Interferon-alfa-2a eine kostengünstigere Kombination von Wirkungsstärken zur Verfügung.

Bei Lamivudin ergeben sich geringere Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr, wenn ein wirtschaftlicheres Präparat den Berechnungen zugrunde gelegt wird.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 10 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 10: TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	therapienaive Erwachsene	(PEG-)Interferon alfa-2a oder Tenofoviridisoproxil(fumarat) oder Entecavir	Zusatznutzen nicht belegt
2	therapieerfahrene Erwachsene	patientenindividuelle antivirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen	Zusatznutzen nicht belegt
3	therapienaive Jugendliche ^a	Tenofoviridisoproxil(fumarat) oder Entecavir	Zusatznutzen nicht belegt
4	therapieerfahrene Jugendliche ^a	Tenofoviridisoproxil(fumarat)	Zusatznutzen nicht belegt
a: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAF: Tenofoviralfenamid			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe (Indikation CHB)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Tenofoviralfenamid	therapienaive Erwachsene	6478–20 498	Insgesamt ist das Vorgehen des pU rechnerisch nachvollziehbar, aber mit methodischen Schwächen versehen. Daher sind die Angaben zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Die Einschränkung des pU auf Patienten mit einer Viruslast von über 2000 IE/mL und erhöhtem ALT-Spiegel führt zu einer möglichen Unterschätzung der Unter- als auch Obergrenzen, weil die Anzahl der Patienten relevant ist, die gemäß Zulassung für eine Behandlung mit TAF infrage kommen.
	therapieerfahrene Erwachsene	5257–16 636	
	therapienaive Jugendliche ^b	200–634	
	therapieerfahrene Jugendliche ^b	163–515	
<p>a: Angaben des pU b: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg ALT: Alanin-Aminotransferase; CHB: chronische Hepatitis B; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IE: Internationale Einheit; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAF: Tenofoviralfenamid</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe (Indikation CHB)	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Tenofoviralfenamid	Erwachsene und Jugendliche ^b	5986,82 ^c	<p>Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Tenofoviralfenamid, Tenofoviridisoproxil, Entecavir, PEG-Interferon-alfa-2a, rekombinantes Interferon-alfa-2b und Telbivudin sind in der Größenordnung plausibel.</p> <p>Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Interferon-alfa-2a stellt bezüglich der Obergrenze eine Überschätzung dar, da der pU nicht die Kombination der Packungsgrößen mit dem geringsten Verwurf bei der Berechnung verwendet.</p> <p>Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Adefovirdipivoxil sind nicht nachvollziehbar und stellen eine Unterschätzung dar.</p> <p>Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Lamivudin stellen eine Überschätzung dar, da der pU nicht das kostengünstigste Präparat bei der Berechnung berücksichtigt.</p>
Tenofoviridisoproxil(fumarat)	therapienaive Erwachsene und Jugendliche ^b	5854,20–5856,60 ^d	
	therapieerfahrene Erwachsene und Jugendliche ^b		
Entecavir	therapienaive Erwachsene	7312,05–7493,41 ^c	
	therapieerfahrene Erwachsene		
	therapienaive Jugendliche ^b	7312,05 ^c	
PEG-Interferon-alfa-2a	therapienaive Erwachsene	12 328,83 ^d	
	therapieerfahrene Erwachsene		
Interferon-alfa-2a	therapienaive Erwachsene	3307,21–9583,47 ^c	
	therapieerfahrene Erwachsene		
rekombinantes Interferon-alfa-2b	therapieerfahrene Erwachsene	4456,69–11 469,32 ^d	
Adefovirdipivoxil	therapieerfahrene Erwachsene	3362,49 ^d	
Telbivudin	therapieerfahrene Erwachsene	5541,05 ^c	
Lamivudin	therapieerfahrene Erwachsene	1031,95 ^c	
<p>a: Angaben des pU b: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg c: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. d: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. CHB: chronische Hepatitis B; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von TAF mit bestimmten Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital und Phenytoin), antimykobakteriellen Arzneimitteln (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin), starken P-gp-Inhibitoren (z. B. Itraconazol und Ketoconazol) oder Johanniskraut wird nicht empfohlen. TAF darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die TAF, TDF oder Adefovirdipivoxil enthalten.

In der Fachinformation sind folgende Warnhinweise aufgeführt:

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

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

Bei älteren Patienten ist eine Dosisanpassung von TAF nicht erforderlich.

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

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

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

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von TAF bei Schwangeren vor. Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1000 Schwangerschaftsausgänge) deuten jedoch nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von TDF hin. Falls notwendig kann eine Anwendung von TAF während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Es ist nicht bekannt ob TAF 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 TAF während der Stillzeit nicht angewendet werden.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Gilead Sciences International. Fachinformation: Vemlidy 25 mg Filmtabletten (Tenofoviralfenamid); Stand der Information: Januar 2017.
4. Gilead Sciences International. Fachinformation: Viread 245 mg Filmtabletten; Stand: September 2016.
5. European Medicines Agency. Vemlidy: European public assessment report [online]. 10.11.2016 [Zugriff: 29.05.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004169/WC500223216.pdf.
6. Gilead Sciences. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of tenofovir alafenamide (TAF) 25 mg QD versus tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 300 mg QD for the treatment of HBeAg-negative, chronic hepatitis B: study GS-US-320-0108; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (HIV-Infektion): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-30; Version 1.1 [online]. 29.09.2016 [Zugriff: 30.09.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 420). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-30_Emtricitabin-Tenofoviralfenamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_1-1.pdf.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis b virus infection J Hepatol 18.04.2017 [Epub ahead of print].
9. 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.
10. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology 2016; 63(1): 261-283.
11. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012; 57(1): 167-185.

12. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Genf: WHO; 2015.
URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf.
13. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation: Baraclude 0,5 mg/1 mg Filmtabletten; Stand: April 2016.
14. Gilead Sciences International. Fachinformation: Hepsera 10 mg Tabletten; Stand: März 2014.
15. Roche Pharma. Fachinformation: Roferon-A 3; 4,5; 6; 9 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze; Stand: Dezember 2016.
16. Merck Sharp & Dohme. Fachinformation: IntronA IntronA 18/30/60 Millionen I.E Mehrfachdosierungs-Pen; Stand: Dezember 2015.
17. Glaxo Group. Fachinformation: Zeffix 100 mg Filmtabletten; Stand: Juni 2016.
18. Roche Registration. Fachinformation: Pegasys 90/135/180 Mikrogramm; Stand: Oktober 2016.
19. Novartis Pharma. Sebivo: Fachinformation [online]. 12.2016 [Zugriff: 01.06.2017].
URL: <https://www.fachinfo.de>.
20. Gilead Sciences. Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (Descovy): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), die mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 15.05.2016 [Zugriff: 31.05.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1472/2016-05-15_Modul4A_Emtricitabin-Tenofoviralfenamid.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ceritinib [online]. 03.11.2016 [Zugriff: 31.05.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4043/2016-11-03_AM-RL-XII_Emtricitabin_Tenofoviralfenamid_D-228_TrG.pdf.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015.
URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
23. Vukobrat-Bijedic Z, Husic-Selimovic A, Mehinovic L, Junuzovic D, Bijedic N, Sofic A et al. Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) values as predictor of renal insufficiency in advanced stages of liver diseases with different etiology. Med Arch 2014; 68(3): 159-162.

24. Gill US, Zissimopoulos A, Al-Shamma S, Burke K, McPhail MJ, Barr DA et al. Assessment of bone mineral density in tenofovir-treated patients with chronic hepatitis B: can the fracture risk assessment tool identify those at greatest risk? *J Infect Dis* 2015; 211(3): 374-382.
25. Poethko-Muller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS et al. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56(5-6): 707-715.
26. 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): 558-563.
27. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre; Fortschreibung des Bevölkerungsstandes. 2017.
28. 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): 1256-1264.
29. Fischer C, Mauss S, Zehnter E, Bokemeyer B, Heyne R, Huppe D. Epidemiologie und Klinik von Patienten mit chronischer Hepatitis B (CHB) in Deutschland: Ergebnisse einer bundesweiten Querschnittstudie. *Z Gastroenterol* 2012; 50(1): 22-29.
30. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln. 2016.
31. Robert Koch-Institut. *SurvStat@RKI 2.0: HBV nach Alter und Geschlecht 2001 bis 2016*. 2016.
32. Robert Koch-Institut. *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2015*. 2016.
33. Teva. Fachinformation: Lamivudin Teva 100 mg Filmtabletten; Stand: August 2016.
34. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

Anhang A – Charakteristika der vom pU in den direkten Vergleich eingeschlossenen Studien: Studien GS 108 und GS 110**Studiencharakteristika der vom pU eingeschlossenen Studien**

Tabelle 13: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: TAF vs. TDF

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
GS 108	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit HBeAg-negativer chronischer Hepatitis B (z. B. HBsAg positiv für mehr als 6 Monate, zu Screening HBV-DNA $\geq 2 \times 10^4$ IE/mL; männliche Patienten ALT-Spiegel > 60 U/L bzw. weibliche Patienten ALT-Spiegel > 38 U/L), entweder therapienaiv oder antiviral vorbehandelt	Gesamtpopulation TAF (N = 285) TDF (N = 141) oral antiviral unvorbehandelt ^b TAF (n = 225) TDF (n = 111) oral antiviral vorbehandelt ^b TAF (n = 60) TDF (n = 30)	Screening: 45 Tage kontrollierte Behandlung: 48 Wochen 96 Wochen (eingeschlossene Patientinnen und Patienten gemäß Protokoll Amendment 1 und 2) 144 Wochen (eingeschlossene Patientinnen und Patienten gemäß Protokoll Amendment 3) offene Behandlung mit TAF bis zu 240 Wochen Follow-up: 24 Wochen	105 Zentren in 16 Ländern 09/2013–laufend Interimsanalyse: Woche 96	primär: virologisches Ansprechen mit HBV-DNA < 29 IE/mL zu Woche 48 sekundär: Mortalität, Morbidität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: TAF vs. TDF (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
GS 110	RCT; doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit HBeAg-positiver chronischer Hepatitis B (HBsAg positiv für mehr als 6 Monate, zu Screening HBV-DNA $\geq 2 \times 10^4$ IE/mL; männliche Patienten ALT-Spiegel > 60 U/L bzw. weibliche Patienten ALT-Spiegel > 38 U/L), entweder therapienaiv oder antiviral vorbehandelt	Gesamtpopulation TAF (N = 582) TDF (N = 293) oral antiviral unvorbehandelt ^b TAF (n = 444) TDF (n = 224) oral antiviral vorbehandelt ^b TAF (n = 138) TDF (n = 69)	Screening: 45 Tage kontrollierte Behandlung: 96 Wochen (eingeschlossene Patientinnen und Patienten gemäß Protokoll Amendment 1 und 2) 144 Wochen (eingeschlossene Patientinnen und Patienten gemäß Protokoll Amendment 3) offene Behandlung mit TAF bis zu weitere 240 Wochen Follow-up: 24 Wochen	161 Zentren in 19 Ländern 08/2013–laufend Interimsanalyse: Woche 72	primär: virologisches Ansprechen mit HBV-DNA < 29 IE/mL zu Woche 48 sekundär: Mortalität, Morbidität, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 A.</p> <p>b: Aufteilungskriterium des pU. Dieses weicht von der Festlegung des G-BA ab, der zwischen „therapienaiven“ und „therapieerfahrenen“ Patienten unterscheidet (siehe Abschnitt 2.8.1).</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; DNA: Desoxyribonukleinsäure; HBeAg: Hepatitis-B-e-Antigen; HBsAg: Hepatitis-B-s-Antigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; IE: Internationale Einheit; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil(fumarat); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 14: Charakterisierung der Intervention der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: TAF vs. TDF

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

Patientencharakteristika der vom pU eingeschlossenen Studien

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen (Teilpopulation der „oral antiviral unvorbehandelten“ Patienten) – RCT, direkter Vergleich: TAF vs. TDF

Studie	TAF	TDF
Charakteristika Kategorie		
GS 108	N ^a = 225	N ^a = 110
Alter [Jahre], MW (SD)	45 (12)	49 (10)
Geschlecht [w / m], %	44/55	45/55
Region, n (%)		
Europa	54 (24,0 ^b)	28 (25,5 ^b)
Nordamerika	40 (17,8 ^b)	21 (19,1 ^b)
Ostasien	88 (39,1 ^b)	53 (48,2 ^b)
andere	43 (19,1 ^b)	8 (7,3 ^b)
HBV-Genotyp, n (%)		
A	12 (5,3)	4 (3,6)
B	46 (20,4)	35 (31,8)
C	89 (39,6)	33 (30,0)
D	73 (32,4)	33 (30,0)
E	5 (2,2)	2 (1,8)
andere / unbekannt	0 (0)	3 (2,7) ^b
Zirrhose, n (%)		
ja	22 (9,8 ^b)	12 (10,9 ^b)
nein	149 (66,2 ^b)	77 (70,0 ^b)
unbestimmt / unbekannt	54 (24,0 ^b)	21 (19,1 ^b)
Log ₁₀ der HBV-DNA (IE/ml), Median [Q1; Q3]	5,6 [4,9; 6,6]	5,6 [4,9; 6,5]
ALT (U/L), Median [Q1; Q3]	65 [43; 91]	61 [45; 88]
Erkrankungsdauer (Jahre), Median [Q1; Q3]	5,0 [2,0; 11,0]	6,0 [3,0; 11,0]
Vorbehandlungsstatus mit Interferon, n (%)		
ja	10 (4,4)	8 (7,3)
nein	215 (95,6)	102 (92,7)
Therapieabbruch, n (%)	16 (7,1)	8 (7,3)
Studienabbruch, n (%)	16 (7,1)	10 (9,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen (Teilpopulation der „oral antiviral unvorbehandelten“ Patienten) – RCT, direkter Vergleich: TAF vs. TDF (Fortsetzung)

Studie	TAF	TDF
Charakteristika		
Kategorie		
GS 110	N ^a = 444	N ^a = 223
Alter [Jahre], MW (SD)	37 (11)	38 (12)
Geschlecht [w / m], %	39/61	33/67
Region, n (%)		
Europa	65 (14,6 ^b)	31 (13,9 ^b)
Nordamerika	64 (14,4 ^b)	37 (16,6 ^b)
Ostasien	224 (50,5 ^b)	115 (51,6 ^b)
andere	91 (20,5 ^b)	40 (17,9 ^b)
HBV-Genotyp, n (%)		
A	30 (6,8)	19 (8,5)
B	83 (18,7)	37 (16,6)
C	231 (52,0)	122 (54,7)
D	96 (21,6)	42 (18,8)
E	1 (0,2)	1 (0,4)
andere / unbekannt	3 (0,7)	2 (0,9)
Zirrhose, n (%)		
ja	28 (6,3 ^b)	22 (9,9 ^b)
nein	285 (64,2 ^b)	141 (63,2 ^b)
unbestimmt / unbekannt	131 (29,5 ^b)	60 (26,9 ^b)
Log ₁₀ der HBV-DNA (IE/ml), Median [Q1; Q3]	7,9 [7,0; 8,5]	8,0 [6,8; 8,5]
ALT (U/L), Median [Q1; Q3]	84 [60; 128]	85 [57; 136]
Erkrankungsdauer (Jahre), Median [Q1; Q3]	3,0 [2,0; 7,0]	3,0 [2,0; 6,0]
Vorbehandlungsstatus mit Interferon, n (%)		
ja	31 (7,0)	12 (5,4)
nein	413 (93,0)	211 (86,5)
Therapieabbruch, n (%)	36 (8,1)	19 (8,5)
Studienabbruch, n (%)	30 (6,8)	19 (8,5)
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Angaben in dieser Tabelle, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.		
b: eigene Berechnung		
ALT: Alanin-Aminotransferase; DNA: Desoxyribonukleinsäure; HBV: Hepatitis-B-Virus; IE: Internationale Einheit; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; Q: Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil(fumarat); w: weiblich; vs.: versus		

Anhang B – Abbildung der vom pU unvollständig gelieferten Tabelle 95 der Zusatzanalysen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-320-0108 (Week 96 Analysis)

Table 95: Treatment-Emergent Adverse Events
Treatment Naïve Subjects in Safety Analysis Set
Double-Blind Phase

	TAF 25mg (N=225)	TDF 300mg (N=110)
Number of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event	182 (80.9%)	84 (76.4%)
Number of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event by System Organ Class, High Level Term And Preferred Term		
Musculoskeletal and connective tissue disorders (cont)		
Joint related disorders NEC	3 (1.3%)	0
Patellofemoral pain syndrome	1 (0.4%)	0
Rotator cuff syndrome	1 (0.4%)	0
Temporomandibular joint syndrome	1 (0.4%)	0
Joint related signs and symptoms	12 (5.3%)	12 (10.9%)
Arthralgia	12 (5.3%)	12 (10.9%)
Joint stiffness	1 (0.4%)	0
Metabolic bone disorders	8 (3.6%)	4 (3.6%)
Osteoporosis	5 (2.2%)	2 (1.8%)
Osteopenia	3 (1.3%)	2 (1.8%)
Muscle pains	10 (4.4%)	4 (3.6%)
Myalgia	10 (4.4%)	4 (3.6%)
Muscle related signs and symptoms NEC	2 (0.9%)	0
Muscle spasms	2 (0.9%)	0
Muscle weakness conditions	2 (0.9%)	1 (0.9%)
Muscular weakness	2 (0.9%)	1 (0.9%)

Adverse events were mapped according to MedDRA 19.

The definition of treatment-emergent adverse events is provided in the SAP.

System organ class (SOC) and high level term (within each SOC) were presented alphabetically, and preferred term was presented by decreasing order of the total frequencies.

Multiple AEs were counted only once per subject for each system organ class, high level term, and preferred term, respectively.

Data Extracted: 17OCT2016

Source: .../adhoc/req8499/prog/r-req8499-t-teae.sas v9.4 Output file: r-req8499-t-teae-all-db-tn-108.out 02MAR2017:11:47

Page 24 of 38

Abbildung 1: Unerwünschte Ereignisse (Studie GS 108, Teilpopulation der „oral antiviral unvorbehandelten“ Patienten) – Tabelle 95 aus den Zusatzanalysen des pU zur Studie GS 108 (alle vorhandenen Seiten)

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-320-0108 (Week 96 Analysis)

Table 95: Treatment-Emergent Adverse Events
Treatment Naive Subjects in Safety Analysis Set
Double-Blind Phase

	TAF 25mg (N=225)	TDF 300mg (N=110)
Number of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event	182 (80.9%)	84 (76.4%)
Number of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event by System Organ Class, High Level Term And Preferred Term		
Psychiatric disorders (cont)		
Tic disorders	0	1 (0.9%)
Tic	0	1 (0.9%)
Renal and urinary disorders		
Bladder and urethral symptoms	4 (1.8%)	1 (0.9%)
Dysuria	3 (1.3%)	0
Urinary incontinence	2 (0.9%)	0
Lower urinary tract symptoms	0	1 (0.9%)
Micturition urgency	1 (0.4%)	0
Urinary hesitation	0	1 (0.9%)
Urine flow decreased	0	1 (0.9%)
Renal lithiasis	4 (1.8%)	1 (0.9%)
Nephrolithiasis	4 (1.8%)	1 (0.9%)
Renal neoplasms	3 (1.3%)	3 (2.7%)
Renal cyst	3 (1.3%)	3 (2.7%)
Urinary abnormalities	0	2 (1.8%)
Haematuria	0	2 (1.8%)

Adverse events were mapped according to MedDRA 19.

The definition of treatment-emergent adverse events is provided in the SAP.

System organ class (SOC) and high level term (within each SOC) were presented alphabetically, and preferred term was presented by decreasing order of the total frequencies.

Multiple AEs were counted only once per subject for each system organ class, high level term, and preferred term, respectively.

Data Extracted: 17OCT2016

Source: .../adhoc/req8499/prog/r-req8499-t-teae.sas v9.4 Output file: r-req8499-t-teae-all-db-tn-108.out 02MAR2017:11:47

Page 31 of 38

Abbildung 1: Unerwünschte Ereignisse (Studie GS 108, Teilpopulation der „oral antiviral unvorbehandelten“ Patienten) – Tabelle 95 aus den Zusatzanalysen des pU zur Studie GS 108 (alle vorhandenen Seiten) – (Fortsetzung)

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-320-0108 (Week 96 Analysis)

Table 95: Treatment-Emergent Adverse Events
Treatment Naïve Subjects in Safety Analysis Set
Double-Blind Phase

	TAF 25mg (N=225)	TDF 300mg (N=110)
Number of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event	182 (80.9%)	84 (76.4%)
Number of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event by System Organ Class, High Level Term And Preferred Term		
Renal and urinary disorders (cont)		
Urinary tract lithiasis (excl renal)	1 (0.4%)	0
Ureterolithiasis	1 (0.4%)	0
Urinary tract signs and symptoms NEC	1 (0.4%)	0
Renal pain	1 (0.4%)	0
Reproductive system and breast disorders	10 (4.4%)	3 (2.7%)
Breast disorders NEC	1 (0.4%)	0
Breast disorder	1 (0.4%)	0
Breast signs and symptoms	1 (0.4%)	0
Breast discharge	1 (0.4%)	0
Breast pain	1 (0.4%)	0
Menopausal effects on the genitourinary tract	0	1 (0.9%)
Atrophic vulvovaginitis	0	1 (0.9%)
Menstruation and uterine bleeding NEC	1 (0.4%)	1 (0.9%)
Menstruation irregular	1 (0.4%)	1 (0.9%)

Adverse events were mapped according to MedDRA 19.

The definition of treatment-emergent adverse events is provided in the SAP.

System organ class (SOC) and high level term (within each SOC) were presented alphabetically, and preferred term was presented by decreasing order of the total frequencies.

Multiple AEs were counted only once per subject for each system organ class, high level term, and preferred term, respectively.

Data Extracted: 17OCT2016

Source: .../adhoc/req8499/prog/r-req8499-t-teae.sas v9.4 Output file: r-req8499-t-teae-all-db-tn-108.out 02MAR2017:11:47

Page 32 of 38

Abbildung 1: Unerwünschte Ereignisse (Studie GS 108, Teilpopulation der „oral antiviral unvorbehandelten“ Patienten) – Tabelle 95 aus den Zusatzanalysen des pU zur Studie GS 108 (alle vorhandenen Seiten) – (Fortsetzung)

Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen**C.1 – Studie GS 108**Tabelle 16: Häufige UE (Gesamtpopulation, in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96) – RCT, direkter Vergleich: TAF vs. TDF

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	TAF N = 285	TDF N = 140
SOC^a		
PT^a		
GS 108		
Gesamtrate UE	229 (80,4)	108 (77,1)
Augenerkrankungen	15 (5,3)	9 (6,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	94 (33,0)	35 (25,0)
Dyspepsie	12 (4,2)	7 (5,0)
Uebelkeit	18 (6,3)	10 (7,1)
Erbrechen	11 (3,9)	3 (2,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	52 (18,2)	19 (13,6)
Ermuedung	16 (5,6)	9 (6,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	21 (7,4)	7 (5,0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	123 (43,2)	56 (40,0)
Grippe	15 (5,3)	6 (4,3)
Nasopharyngitis	39 (13,7)	17 (12,1)
Infektion der oberen Atemwege	36 (12,6)	14 (10,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	22 (7,7)	11 (7,9)
Untersuchungen	18 (6,3)	9 (6,4)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	15 (5,3)	15 (10,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	77 (27,0)	39 (27,9)
Arthralgie	20 (7,0)	15 (10,7)
Rueckenschmerzen	18 (6,3)	7 (5,0)
Erkrankungen des Nervensystems	75 (26,3)	25 (17,9)
Kopfschmerz	51 (17,9)	15 (10,7)
Psychiatrische Erkrankungen	15 (5,3)	5 (3,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	18 (6,3)	12 (8,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	45 (15,8)	16 (11,4)
Husten	23 (8,1)	12 (8,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	33 (11,6)	8 (5,7)
Gefaesserkrankungen	10 (3,5)	9 (6,4)
Hypertonie	8 (2,8)	8 (5,7)
a: MedDRA Version 19; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil(fumarat); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 17: Häufige SUE (Gesamtpopulation, in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96) – RCT, direkter Vergleich: TAF vs. TDF

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	TAF N = 285	TDF N = 140
GS 108		
Gesamtrate SUE	24 (8,4)	16 (11,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (0,7)	2 (1,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (1,4)	5 (3,6)
Zellulitis	0 (0)	2 (1,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (1,1)	2 (1,4)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	7 (2,5)	3 (2,1)
Hepatozelluläres Karzinom	2 (0,7)	3 (2,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (1,1)	2 (1,4)
Harnstein	0 (0)	2 (1,4)
a: MedDRA Version 19; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil(fumarat); vs.: versus		

Tabelle 18: Häufige schwere UE der Grade 3 bis 4^a (Gesamtpopulation, in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96) – RCT, direkter Vergleich: TAF vs. TDF

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	TAF N = 285	TDF N = 140
SOC^b PT^b		
GS 108		
Gesamtrate schwere UE	18 (6,3)	8 (5,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (1,1)	2 (1,4)
Untersuchungen	4 (1,4)	1 (0,7)
Alaninaminotransferase erhöht	3 (1,1)	1 (0,7)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (0,7)	2 (1,4)
Hepatozelluläres Karzinom	0 (0)	2 (1,4)
a: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“		
b: MedDRA Version 19; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil(fumarat); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 19: Häufige Abbrüche wegen UE (Gesamtpopulation, in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm, Datenschnitt zu Woche 96) – RCT, direkter Vergleich: TAF vs. TDF

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	TAF N = 285	TDF N = 140
SOC^a PT^a		
GS 108		
Gesamtrate Abbrüche wegen UE	5 (1,8)	1 (0,7)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (1,1)	1 (0,7)
a: MedDRA Version 19; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil(fumarat); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

C.2 – Studie GS 110Tabelle 20: Häufige UE (Gesamtpopulation, in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm, Datenschnitt zu Woche 48) – RCT, direkter Vergleich: TAF vs. TDF

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	TAF N = 581	TDF N = 292
GS 110		
Gesamtrate UE	398 (68,5)	192 (65,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	159 (27,4)	81 (27,7)
Diarrhoe	27 (4,6)	15 (5,1)
Schmerzen Oberbauch	19 (3,3)	15 (5,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	80 (13,8)	44 (15,1)
Ermuedung	33 (5,7)	14 (4,8)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	160 (27,5)	76 (26,0)
Nasopharyngitis	56 (9,6)	16 (5,5)
Infektion der oberen Atemwege	51 (8,8)	22 (7,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	33 (5,7)	11 (3,8)
Untersuchungen	19 (3,3)	18 (6,2)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	40 (6,9)	14 (4,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	95 (16,4)	49 (16,8)
Erkrankungen des Nervensystems	89 (15,3)	37 (12,7)
Kopfschmerz	42 (7,2)	22 (7,5)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	16 (2,8)	17 (5,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	70 (12,0)	32 (11,0)
Husten	37 (6,4)	19 (6,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	49 (8,4)	24 (8,2)
a: MedDRA Version 18; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil(fumarat); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 21: Häufige SUE (Gesamtpopulation, in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm, Datenschnitt zu Woche 48) – RCT, direkter Vergleich: TAF vs. TDF

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	TAF N = 581	TDF N = 292
SOC^a		
PT^a		
GS 110		
Gesamtrate SUE	22 (3,8)	12 (4,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (1,0)	2 (0,7)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,2)	4 (1,4)
a: MedDRA Version 18; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil(fumarat); vs.: versus		

Tabelle 22: Häufige schwere UE der Grade 3 bis 4^a (Gesamtpopulation, in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm, Datenschnitt zu Woche 48) – RCT, direkter Vergleich: TAF vs. TDF

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	TAF N = 581	TDF N = 292
SOC^b		
PT^b		
GS 110		
Gesamtrate schwere UE	27 (4,6)	11 (3,8)
Untersuchungen	3 (0,5)	4 (1,4)
a: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“ b: MedDRA Version 18; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil(fumarat); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 23: Häufige Abbrüche wegen UE (Gesamtpopulation, in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm, Datenschnitt zu Woche 48) – RCT, direkter Vergleich: TAF vs. TDF

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	TAF N = 581	TDF N = 292
SOC ^a PT ^a		
GS 110		
Gesamtrate Abbrüche wegen UE	6 (1,0)	3 (1,0)
a: MedDRA Version 18; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil(fumarat); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang D – Ergebnisse zur Teilpopulation der „oral antiviral unvorbehandelten“ Patienten

Tabelle 24: Ergebnisse (Teilpopulation der „oral antiviral unvorbehandelten“ Patienten, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: TAF vs. TDF

Endpunkt Studie	TAF		TDF		TAF vs. TDF RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtmortalität					
GS 108 (W 96)	225	0 (0)	110	0 (0)	n. b.
GS 110 (W 72)	444	0 (0)	223	0 (0)	n. b.
Virologisches Ansprechen (HBV-DNA < 29 IE/mL)					
Missing = Failure					
GS 108 (W 96)	225	203 (90,2)	110	101 (91,8)	0,98 [0,92; 1,05]; 0,735
GS 110 (W 72)	444	332 (74,8)	223	163 (73,1)	1,02 [0,93; 1,13]; 0,736
Missing = Excluded					
GS 108 (W 96)	206	203 (98,5)	102	101 (99,0)	1,00 [0,97; 1,02]; 0,791
GS 110 (W 72)	420	332 (79,0)	204	163 (79,9)	0,99 [0,91; 1,08]; 0,837
HBeAg-Verlust und Serokonversion					
GS 108			Endpunkt nicht erhoben ^b		
GS 110 (W 64)	430	74 (17,2)	218	33 (15,1)	1,14 [0,78; 1,66]; 0,598
HBsAg-Verlust und Serokonversion					
GS 108			keine verwertbaren Daten		
GS 110			keine verwertbaren Daten		
SUE					
GS 108 (W 96)	225	20 (8,9)	110	10 (9,1)	0,98 [0,47; 2,02]; 0,973
GS 110 (W 72)	444	22 (5,0)	223	7 (3,1)	1,58 [0,68; 3,64]; 0,310
Schwere UE (CTCAE Grad 3 bis 4)					
GS 108 (W 96)	225	14 (6,2)	110	6 (5,5)	1,14 [0,45; 2,89]; 0,836
GS 110 (W 72)	444	24 (5,4)	223	10 (4,5)	1,21 [0,59; 2,48]; 0,625
Abbruch wegen UE					
GS 108 (W 96)	225	4 (1,8)	110	1 (0,9)	1,96 [0,22; 17,29]; 0,617
GS 110 (W 72)	444	5 (1,1)	223	3 (1,3)	0,84 [0,20; 3,47]; 0,866
a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [34])					
b: In die Studie GS 108 wurden nur HBeAg-negative Patienten eingeschlossen.					
DNA: Desoxyribonukleinsäure; HBeAg: Hepatitis-B-e-Antigen; HBsAg: Hepatitis-B-s-Antigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; IE: Internationale Einheit; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. B.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil(fumarat); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; W: Woche					

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

Externe Sachverständige

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

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

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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