

## **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V**

Datum	24.07.2017
Stellungnahme zu	Tenofoviralfenamid (chronische Hepatitis B), Nr. 520, A17-13, Version: 1.0, Stand: 29. Juni 2017
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fach- ausschuss der Bundesärztekammer, <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a>

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.*

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Die Hepatitis B ist eine akut oder chronisch verlaufende Infektionskrankheit der Leber, die durch Hepatitis-B-Viren (HBV) ausgelöst wird. Die Übertragung erfolgt überwiegend sexuell, durch Kontakt mit kontaminiertem Blut oder Körperflüssigkeiten, durch unsterile Instrumente (u. a. sog. „needle sharing“ beim i.v.-Drogenkonsum) und perinatal (1).</p> <p>Das HBV ist ein umhülltes DNA-Virus aus der Gruppe der Hepadnaviridae. Aktuell werden acht HBV-Genotypen mit geographisch unterschiedlicher Verteilung unterschieden (A bis H). In Europa kommen v. a. Typ A und D vor. Das Genom besteht aus einer zirkulären, teilweise doppelsträngigen DNA. Diese wird in den Zellkern des Wirtes geschleust und verbleibt dort als sog. ccc-DNA („covalently closed circular DNA“) auch nach klinischer Ausheilung einer Infektion (eine HBV-Reaktivierung unter Immunsuppression birgt dadurch ein hohes Risiko für die Entwicklung eines fulminanten Leberversagens). Nur im Kern infizierter Zellen ist das sog. Core-Antigen (HBcAg) nachweisbar. Anti-HBc-IgM in hohen Titern markiert die akute und die aktive chronische Hepatitis. Die Anti-HBc-IgG-Antikörper persistieren lebenslang und sind beweisend für die immunologische Auseinandersetzung mit dem HBV. Das im Blut messbare HBe-Antigen (HBeAg) ist ein Nebenprodukt der HBc-Antigen-Synthese. HBeAg-negative Virusvarianten sind in Europa häufig und therapierelevant. Wesentlicher Bestandteil der Virushülle ist</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>das lipidhaltige Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg, „hepatitis B surface antigen“), das für den serologischen Nachweis einer bestehenden Infektion genutzt wird (2).</p> <p>Eine akute HBV-Infektion verläuft bei 80–90 % der Erwachsenen selbstlimitierend unter Bildung von Antikörpern gegen das HBsAg (Anti-HBs-AK); etwa 70 % dieser selbstlimitierenden Infektionen verlaufen klinisch unbemerkt. Bei etwa 0,5–1 % der nicht geimpften Erwachsenen ist der Verlauf fulminant bis tödlich, in ca. 5–10 % der Fälle chronifiziert die Infektion. Von diesen entwickelt ca. die Hälfte eine chronische Entzündung. Mögliche Folgen sind Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom (letzteres tritt auch bei chronischen Virusträgern ohne aktive Entzündung gehäuft auf). Eine chronische Infektion wird angenommen, wenn das HBsAg im Serum länger als sechs Monate nachweisbar bleibt (1). In den ersten zehn Jahren einer chronischen Infektion beträgt die spontane Viruseliminationsrate ca. 1 % (Phase der Immuntoleranz). Danach steigt sie auf 7–20 % pro Jahr (Clearance-Phase) (3).</p> <p>Gegen die HBV-Infektion ist eine Schutzimpfung verfügbar, die weltweit bereits zu einem Rückgang der Hepatitis B und ihrer Folgeerkrankungen (Zirrhose und Leberzellkarzinom) geführt hat (4).</p> <p>Nach Schätzung der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) sind weltweit etwa 3 % der Weltbevölkerung (ca. 240 Millionen Menschen) chronisch mit HBV infiziert (4). In Deutschland wird von ca. 70.000 chronisch Infizierten ausgegangen, jährlich werden zwischen 500 und 3700 Neuinfektionen gemeldet (1997–2015). Die Inzidenz der Hepatitis B in Deutschland betrug im Jahr 2015 2,4 Infekti-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>onen pro 100.000 Einwohner, 2014 waren es 0,9 Infektionen pro 100.000 Einwohner. Im Jahr 2015 wurden insgesamt 3783 HBV-Infektionen gemeldet, 1395 Fälle mehr als im Vorjahr. Die Inzidenz für Hepatitis B beträgt bei Männern 3,4 Infektionen pro 100.000 Einwohner und ist höher als bei Frauen, bei denen sie 1,4 Infektionen pro 100.000 Einwohner beträgt (1).</p> <p>Das Ziel der Behandlung einer chronischen HBV-Infektion ist neben dem Überführen von einer hoch replikativen Hepatitis B in eine niedrig replikative Form die Vermeidung von Komplikationen und der Spätfolgen (Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom). Optimaler Therapieendpunkt ist die HBsAg-Clearance und die HBe-Serokonversion. Eine klinische Ausheilung wird aber in weniger als 5 % der Fälle erreicht. Realistisch und im Hinblick auf die Endpunkte Zirrhose und Leberzellkarzinom nachgewiesenermaßen relevant ist die nachhaltige HBV-DNA-Suppression. Die HBV-DNA sollte sechs Monaten nach Einleitung einer Therapie unter 200 IE/ml und zwölf Monaten nach Einleitung einer Therapie unter der Nachweisgrenze liegen (5;6).</p> <p>Bei chronischer HBV-Infektion bestehen momentan zwei Therapieoptionen: die Behandlung mit (pegyliertem) Interferon alpha ((PEG)-INF) oder mit Nukleosid- und Nukleotid-Analoga (NA), die die HBV-Replikation hemmen (5;6).</p> <p>Eine 48-wöchige Behandlung mit PEG-INF führt bei ca. jedem zehnten Behandelten zu einem dauerhaften HBsAg-Verlust. Die HBe-Serokonversionsrate erreicht bis zu 30 %, wobei mit einer HBeAg-negativen Virusvariante infizierte Patienten ein hohes Rezidivrisiko ha-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ben. Die positiven und negativen Prädiktoren einer erfolgreichen Therapie sind vor einer Interferon-basierter Behandlung zu beachten und schränken die Zahl der erfolgreich therapierbaren Patienten ebenso ein wie die hohe Rate an subjektiv beeinträchtigenden und medizinisch relevanten Nebenwirkungen (5;6).</p> <p>Zu den NA, die in Europa für die Therapie der HBV-Infektion zugelassen sind, gehören Lamivudin (LAM), Adefovir dipivoxil (ADV), Entecavir (ETV), Telbivudin (TBV), Tenofoviridisoproxil fumarat (TDF) und Tenofovirafenamid (TAF). LAM und ADV werden aufgrund des Risikos einer Resistenzentwicklung nicht mehr für eine Therapieeinleitung empfohlen (5;6).</p> <p>Bei HBeAg-positiver chronischer Hepatitis B kann nach vier Jahren erfolgreicher Behandlung ein Auslassversuch erfolgen; das Risiko eines Rezidivs mit einer HBeAg-negativen Variante liegt aber bei über 30 %. Nach heutigem Kenntnisstand müssen HBeAg-negative Virusvarianten lebenslang behandelt werden (5).</p> <p>Unter der Behandlung mit TDF kommt es bei ca. 30 % der Patienten zu einem Abfall der geschätzten glomerulären Filtrationsrate („estimated glomerular filtration rate“, eGFR), etwa 2–3 % entwickeln eine chronische Niereninsuffizienz mit einer eGFR unter 60 ml/min (7).</p> <p>Veränderungen im Kalzium/Phosphat/Vitamin-D-Stoffwechsel werden bei ca. jedem siebten Patienten unter TDF beobachtet. Konsekutiv finden sich Veränderungen der Knochendichte. Eine statistisch signifikant erhöhte Rate an osteoporotischen Frakturen (z. B. der Hüfte) ist aber nicht belegt (8).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tenofoviralfenamid (Vemlidy®) wurde im Januar 2017 zur Behandlung chronischer Hepatitis B bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zugelassen (9).</p> <p>Bei Tenofoviralfenamid handelt es sich um ein Phosphonamidat-Prodrug von Tenofovir (2'-Desoxyadenosinmonophosphat-Analogon). Der Substanzeintritt in die primären Hepatozyten erfolgt durch passive Diffusion sowie über die hepatischen Aufnahmetransporter OATP1B1 und OATP1B3. In den Hepatozyten wird sie durch das Enzym Carboxylesterase 1, in den mononukleären Zellen des peripheren Blutes durch die Serinprotease Cathepsin A, zunächst zu Tenofovir hydrolysiert. Anschließend wird Tenofovir zum pharmakologisch aktiven Metaboliten Tenofovirdiphosphat phosphoryliert. Tenofovirdiphosphat wird durch die viruseigene reverse Transkriptase in die virale DNA eingebaut und führt einen DNA-Kettenabbruch herbei. Dadurch wird die Virusreplikation gehemmt (10). Tenofovir wirkt spezifisch auf das HBV und das humane Immundefizienzvirus (HIV-1 und HIV-2) (9).</p> <p>Tenofoviralfenamid (TAF) wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit HIV-1-Infektion eingesetzt (11-13).</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossier- bewertung, S. 9	<p><b><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></b></p> <p>Die Fragestellung war die Bewertung des Zusatznutzens von TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zur Behandlung der chronischen Hepatitis-B-Infektion.</p> <p>Aus der Festlegung der ZVT des G-BA ergaben sich vier Fragestellungen zur Bewertung des Zusatznutzens von TAF in folgenden Patientengruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• therapienaive Erwachsene</li> <li>• therapienerfahrene Erwachsene</li> <li>• therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg</li> <li>• therapienerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg</li> </ul>										
IQWiG Dossier- bewertung S. 3;  Dossier pU, Modul 4A, S. 19	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Der G-BA hat für das Verfahren der frühen Nutzenbewertung von TAF folgende ZVT festgelegt:</p> <table border="1" data-bbox="295 1190 1234 1390"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th> <th>Indikation</th> <th>ZVT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>therapienaive Erwachsene</td> <td>(PEG-)Interferon alfa-2a ((PEG-)IFN) oder Tenofoviridisoproxil(fumarat) oder Entecavir</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>therapienerfahrene Erwachsene</td> <td>patientenindividuelle antivirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einherge-</td> </tr> </tbody> </table>	Fragestellung	Indikation	ZVT	1	therapienaive Erwachsene	(PEG-)Interferon alfa-2a ((PEG-)IFN) oder Tenofoviridisoproxil(fumarat) oder Entecavir	2	therapienerfahrene 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 einherge-	
Fragestellung	Indikation	ZVT									
1	therapienaive Erwachsene	(PEG-)Interferon alfa-2a ((PEG-)IFN) oder Tenofoviridisoproxil(fumarat) oder Entecavir									
2	therapienerfahrene 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 einherge-									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
<p>Dossier pU, Modul 4A S. 31</p> <p>Dossier pU Modul 4A, S. 31 ff.</p> <p>IQWiG Dossierbewertung S. 15 ff.</p>	<table border="1" data-bbox="293 373 1234 523"> <tr> <td></td> <td></td> <td>hender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>therapienaive Jugendliche*</td> <td>Tenofoviridisoproxil(fumarat) oder Entecavir</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>therapieerfahrene Jugendliche*</td> <td>Tenofoviridisoproxil(fumarat)</td> </tr> </table> <p>*ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgt der vom G-BA für die vorbehandelte erwachsene Teilpopulation festgelegten ZVT der patientenindividuellen Therapie, definiert aber die Teilpopulation therapieerfahrene Patienten als oral antiviral vorbehandelte, erwachsene Patienten und schließt dadurch Patienten mit einer Vortherapie mit (PEG-)IFN aus.</p> <p>Dieses Vorgehen begründet der pU damit, dass aus medizinischer Sicht gerade die Vorbehandlung mit NA für die weitere Therapieauswahl, z. B. aufgrund von Resistenzbildung, von entscheidender Bedeutung ist. Als Begründung dafür führt der pU die Unterscheidung nach einer Vorbehandlung mit NA, jedoch nicht nach einer Vorbehandlung mit (PEG-)IFN in den Leitlinien der European Association for the Study of the Liver (EASL) und der WHO sowie der Fachinformation von ETV an.</p> <p>Des Weiteren wird der Anteil der mit (PEG-)IFN vorbehandelten Patienten in Deutschland mit 0,2 % vom pU als vernachlässigbar eingestuft, da er davon ausgeht, dass der Anteil der therapieerfahrenen Patienten nahezu dem Anteil der oral antiviral vorbehandelten Patienten entspricht. Gleiches gilt aus Sicht des pU auch für die terapienaiven Patienten, die als <u>oral</u> antiviral nicht vorbehandelte Patienten eingestuft werden.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Einschätzung des IQWiG zu, dass die Bildung der Teilpopulationen durch den pU nicht sachgerecht ist und fälschlicherweise eine Zuordnung von Patienten mit gegenteiligem Vorbehandlungsstatus auf die Teilpopulationen erfolgt ist und Patienten mit (PEG)INF-Vorbehandlung der terapienaiven Population zugeordnet wurden.</p>			hender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen	3	therapienaive Jugendliche*	Tenofoviridisoproxil(fumarat) oder Entecavir	4	therapieerfahrene Jugendliche*	Tenofoviridisoproxil(fumarat)	
		hender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen									
3	therapienaive Jugendliche*	Tenofoviridisoproxil(fumarat) oder Entecavir									
4	therapieerfahrene Jugendliche*	Tenofoviridisoproxil(fumarat)									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 11 ff.</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 59 ff.</p>	<p><b><u>Eingeschlossene Studien</u></b></p> <p><b>Fragestellung 1 und Fragestellung 2</b></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von TAF bei therapienaiven Erwachsenen (Fragestellung 1) und bei therapieerfahrenen Erwachsenen (Fragestellung 2) mit chronischer Hepatitis-B-Infektion reicht der pU zwei Studien ein: GS-US-320-0108 (kurz: GS 108, (14)) und GS-US-320-0110 (kurz: GS 110, (15)).</p> <p>Beide Studien, GS 108 und GS 110, sind multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studien zum Vergleich von TAF mit TDF, die noch nicht abgeschlossen sind. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit einer HBeAg-negativen (GS 108) bzw. HbeAg-positiven (GS 110) chronischen HBV-Infektion. Die Patienten waren entweder therapienaiv oder therapieerfahren bezüglich der antiviralen Therapie der HBV-Infektion und hatten eine Viruslast zum Zeitpunkt des Screenings von mindestens <math>2 \times 10^4</math> IE/ml HBV-DNA sowie einen erhöhten Alanin-Aminotransferase(ALT)-Plasmaspiegel (bei Männern &gt; 60 U/l, bei Frauen &gt; 38 U/l.).</p> <p>Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis von 2:1 stratifiziert nach dem Plasmaspiegel der HBV-DNA (&lt; 107 IE/ml vs. <math>\geq 107</math> bis &lt; 108 IE/ml vs. <math>\geq 108</math> IE/ml in Studie GS 108 bzw. &lt; 108 IE/ml vs. <math>\geq 108</math> IE/ml in Studie GS 110) und nach dem Therapiestatus (oral vorbehandelt vs. unvorbehandelt).</p> <p>Im Fall einer oral antiviralen Vorbehandlung mit einer Dauer von weniger als zwölf Wochen wurden die Patienten als „oral antiviral unvorbehandelt“ eingestuft. Im TAF-Arm beider Studien wurde die tägliche Dosis von 25 mg TAF oral verabreicht, im TDF-Arm eine tägliche Dosis von 300 mg TDF oral sowie jeweils ein entsprechendes Placebo.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 21–22; Dossier pU, Modul 4A, S. 61 ff.	<p>Die doppelblinde Behandlungsphase wurde von ursprünglich 48 Wochen (GS 108) bzw. 96 Wochen (GS 110) durch Protokollergänzungen für beide Studien auf 144 Wochen verlängert. Anschließend erfolgte die offene Extensionsphase, in der alle Patienten TAF für 240 Wochen erhalten.</p> <p><b>Fragestellung 3 und Fragestellung 4</b></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von TAF bei therapienaiven (Fragestellung 3) bzw. therapieerfahrenen (Fragestellung 4) Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg legte der pU keine Daten vor.</p>	
	<p><b><u>Kritik am Studiendesign</u></b></p> <p>Die Studien zum Vergleich von TDF und TAF sind als Nichtunterlegenheitsstudien konzipiert. Durch das Studiendesign wird vorbestimmt, dass nur eine bessere Verträglichkeit, nicht aber eine bessere Wirksamkeit belegt werden und einen Zusatznutzen begründen könnte.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung S. 26;  Dossier pU, Modul 4A, S. 20, 86 ff.	<p><b><u>Endpunkte</u></b></p> <p>Der pU berücksichtigt folgende Endpunkte:</p> <p><b>Wirksamkeitsendpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• virologisches Ansprechen (HBV-DNA &lt; 29 IE/ml)</li> <li>• biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung)</li> <li>• serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion)</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität, z. B. anhand Short Form 36 Gesundheitsfragebogen (SF-36) und/oder EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen (EQ-5D)</li> </ul>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 26</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 13 ff.</p>	<p><b>Sicherheitsendpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unerwünschte Ereignisse (UE) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mortalität</li> <li>○ Gesamtrate der UE</li> <li>○ schwerwiegende UE</li> <li>○ UE Grad 3–4</li> <li>○ Therapieabbrüche aufgrund UE</li> </ul> </li> <li>• UE von besonderem Interesse</li> </ul> <p>Da aus Sicht des IQWiG keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens durch den pU vorgelegt wurden, verzichtet das IQWiG auf die Kommentierung der herangezogenen Endpunkte.</p> <p>Der Kritik des IQWiG bezüglich der Fokussierung der Untersuchungen des Schadens von TAF auf Nierenfunktion (Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)) und Knochenstoffwechsel (Veränderungen der Knochendichte/Frakturen) durch den pU stimmt die AkdÄ zu.</p> <p>Die aufgeführten Surrogatendpunkte sind für eine Vorhersage eines langfristigen klinischen Effektes nicht geeignet. Die Verschlechterung der Kreatinin-Clearance mit der verwendeten Methode (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault, <math>eGFR_{CG}</math>) lässt aus Sicht der AkdÄ nur eine Beurteilung der aktuellen Nierenfunktion, nicht aber eine Aussage über die Entwicklung einer zukünftigen dauerhaften Beeinträchtigung der Nierenfunktion zu. Die beobachtete geringe Abnahme der</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Knochendichte ist ungeeignet, die zukünftige Frakturnrate als klinisch relevanten Endpunkt vorherzusagen.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ fehlt die Untersuchung der klinisch relevanten Fragestellung: Hat TAF einen Zusatznutzen bezüglich der klinisch relevanten Endpunkte „Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz“ und „Frakturnrate“ bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko für Nierenfunktionsstörung oder Osteoporose tragen oder hieran manifest erkrankt sind, und bei denen aufgrund einer LAM-Vorbehandlung eine Therapie mit ETV nicht günstig ist? Die vorliegenden Studien lassen diese Frage unbeantwortet. Zwar werden die Nierenfunktion und der Knochenstoffwechsel durch TAF weniger beeinträchtigt als durch TDF. Die definierten Surrogatendpunkte sind aber nicht geeignet, um eine verlässliche Langzeitprognose bezüglich klinisch relevanter Nierenfunktionsstörungen oder Knochenbrüchen zu geben. Der pU betrachtet die Endpunkte „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)“ sowie „Veränderungen der Knochendichte/Frakturen“ in verschiedenen Operationalisierungen. Statistisch signifikante Ergebnisse zeigen sich jedoch ausschließlich bei den Surrogatendpunkten „Veränderung der eGFR<sub>CG</sub>“ und „Veränderung der Knochendichte“, während die patientenrelevanten Operationalisierungen (z. B. Knochenfrakturen) kein statistisch signifikantes Ergebnis zeigen.</p> <p>Die vom pU vorgelegten Nachweise sind nicht geeignet, die Validität dieser Surrogatendpunkte zu belegen. Es ist nicht erwiesen, dass die Einschränkungen des e-GFR<sub>CG</sub> progredient sind (stabil auf unterschiedlichem Niveau ist aus den bisherigen Daten gleichermäßen möglich).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht der AkdÄ müssen die Sicherheitsprofile von TDF und TAF hinsichtlich Unterschiede bei den UE detaillierter evaluiert werden. Die vorgelegten Daten sind nicht ausreichend, um solche Unterschiede zu belegen. Die Unterschiede bezüglich neurologischer UE zuungunsten von TAF, auf die das IQWiG hinweist, müssen in diese Betrachtung miteinbezogen werden. Ergänzend hinzuweisen ist auch auf die Veränderungen des Fettstoffwechsels, die bezüglich kardiovaskulärer Folgewirkung bei einer über Jahrzehnte durchzuführenden Behandlung durchaus Relevanz erlangen können, insbesondere auch weil es aktuelle Hinweise auf einen möglicherweise kardioprotektiven Effekt von TDF gibt (16).</p>	
	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Die beiden vom pU vorgelegten Studien sind Nichtunterlegenheitsstudien. Studienbedingt kann damit allenfalls bessere Verträglichkeit nicht aber bessere Wirksamkeit gezeigt werden. Beansprucht wird vom pU eine bessere Verträglichkeit von TAF gegenüber TDF bzgl. Nieren- und Knochenschäden auf Basis von signifikanten Unterschieden bei den Surrogatendpunkten der berechneten glomerulären Filtrationsrate und der gemessenen Knochendichte.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ sind diese bezüglich der relevanten klinischen Endpunkte „chronische Niereninsuffizienz“ und „Rate osteoporotischer Frakturen“ nicht validierten Surrogatparameter ungeeignet, einen geringeren Schaden von TAF gegenüber TDF zu belegen.</p> <p>Zudem würden die Unterschiede bezüglich neurologischer UE zuungunsten von TAF, auf die das IQWiG hinweist, einem Zusatznutzen wegen geringerer Nieren- und Knochenschäden möglicherweise entgegenstehen und könnten diesen aufheben oder überkompensieren. Insbesondere</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 14–15	<p>re auch weil Ergebnisse aus der frühen Nutzenbewertung einer TAF enthaltenden Wirkstoffkombination zur Therapie von Patientinnen und Patienten mit HIV einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der Wirkstoffkombination mit TAF im Vergleich zu einer Wirkstoffkombination mit TDF für den Endpunkt „Erkrankungen des Nervensystems“ gezeigt haben.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist der Zusatznutzen von TAF gegenüber der ZVT zur Behandlung der chronischen Hepatitis-B-Infektion bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) in allen definierten Patientengruppen (Fragestellungen 1–4) nicht belegt.</p>	
	<p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist der Zusatznutzen von TAF gegenüber der ZVT zur Behandlung der chronischen Hepatitis-B-Infektion nicht belegt.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2015: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch\\_2015.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2015.pdf?__blob=publicationFile) (letzter Zugriff: 17. Juli 2017). Berlin, 1. März 2016.
2. [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_HepatitisB.html#doc2390050bodyText6](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisB.html#doc2390050bodyText6). Letzter Zugriff: 17. Juli 2017.
3. Croagh CM, Lubel JS: Natural history of chronic hepatitis B: phases in a complex relationship. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10395-10404.
4. World Health Organization (WHO): Global hepatitis report. Genf, Stand: 2017.
5. European Association for the Study of the Liver (EASL): EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67: 370-398.
6. Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion Prophylaxis, Diagnosis and Therapy of Hepatitis B Virus Infection – The German Guideline (Leitlinie wird z. Z. überprüft) AWMF, AWMF-Register-Nr.: 021/011, Berlin 2011.
7. Lapadula G, Bernasconi DP, Casari S et al.: Risk of chronic kidney disease among patients developing mild renal impairment during tenofovir-containing antiretroviral treatment. *PLoS One* 2016; 11: e0162320.
8. Saeedi R, Mojebi-Mogharar A, Sandhu SK et al.: Lamivudine, Entecavir, or Tenofovir treatment of hepatitis B infection: Effects on calcium, phosphate, FGF23 and indicators of bone metabolism. *Ann Hepatol* 2017; 16: 207-214.
9. Gilead Sciences International Ltd.: Fachinformation "Vemlidy® 25 mg Filmtabletten". Stand: Januar 2017.
10. Birkus G, Bam RA, Willkom M et al.: Intracellular activation of Tenofovir alafenamide and the effect of viral and host protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 60: 316-322.
11. Gilead Sciences GmbH: Fachinformation "Descovy® 200 mg/10 mg Filmtabletten; Descovy® 200 mg/25 mg Filmtabletten". Stand: März 2017.
12. Gilead Sciences GmbH: Fachinformation "Genvoya® 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten". Stand: März 2017.
13. Gilead Sciences International Ltd.: Fachinformation "Odefsey® 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten". Stand: März 2017.
14. Buti M, Gane E, Seto WK 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: 196-206.
15. Chan HL, Fung S, Seto WK 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: 185-195.
16. Chen R, Scherzer R, Hsue PY et al.: Association of Tenofovir use with risk of incident heart failure in HIV-infected patients. *J Am Heart Assoc* 2017; 6.