

Screening auf Hepatitis B

Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan

Auftrag: S16-03
Version: 1.0
Stand: 26.04.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Screening auf Hepatitis B

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.09.2016

Interne Auftragsnummer:

S16-03

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iv
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Würdigung der Anhörung	2
2.1 Anmerkungen zum Kapitel „Hintergrund“ des vorläufigen Berichtsplans.....	2
2.1.1 Ergänzungen zum natürlichen Verlauf.....	2
2.1.2 Therapeutischer Einfluss direkt antiviraler Nukleosidanaloga auf eine Leberzirrhose.....	2
2.2 Fragestellung des Berichts.....	3
2.2.1 Konkretisierung der Hepatitis-B-Form.....	3
2.2.2 Berücksichtigte Risikogruppen	3
2.3 Anmerkungen zu den Methoden des Berichts.....	3
2.3.1 Population der Nutzenbewertung: Kinder	3
2.3.2 Berücksichtigung von Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte	4
2.3.3 Veröffentlichung der Suchstrategien im Berichtsplan	4
2.3.4 Prüflntervention der Studien zur Screeningkette und Studien zur diagnostischen Güte	4
2.3.5 Kriterien für den Einschluss von Studien zur Screeningkette	5
2.3.5.1 Definition asymptomatischer Personen als Zielpopulation	5
2.3.5.2 Ausschluss geimpfter Personen	5
2.3.6 Kriterien für den Einschluss von Studien zur Therapievorverlagerung in die Untersuchung.....	5
2.3.6.1 Studien mit Randomisierung von Patienten auf einen frühen oder späten Behandlungsbeginn.....	5
2.3.6.2 Vergleichsintervention der Studien zur Therapievorverlagerung.....	6
2.3.7 Patientenrelevante Endpunkte und Surrogate.....	7
2.3.7.1 HBeAg-Verlust und -Serokonversion, HBsAg-Verlust	7
2.3.7.2 SVR.....	7
2.3.7.3 HBV-Reaktivierung	8
2.3.7.4 Transmission.....	8
2.3.7.5 Vorverlegung von weiteren Kontrolluntersuchungen und Impfungen	8
2.3.7.6 Extrahepatische Manifestationen.....	8
2.3.8 Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichtsarbeiten.....	9
2.3.8.1 Suchzeitraum der fokussierten Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten	9

2.3.8.2 Vergleichsintervention.....	9
2.4 Literatur.....	10
3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	12
3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	12
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HBsAg	Hepatitis-B-Surface-Antigen (Hepatitis-B-Virus-Oberflächenprotein)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HBV-DNA	Erbgut des Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatocellular Carcinoma (hepatozelluläres Karzinom)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
SVR	Sustained virological Response (dauerhaftes virologisches Ansprechen)

1 Dokumentation der Anhörung

Am 27.12.2016 wurde der vorläufige Berichtsplan in der Version Nr. 1.0 vom 19.12.2016 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 24.01.2017 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 3 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Da sich aus den schriftlichen Stellungnahmen keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer Erörterung der Stellungnahmen nicht erforderlich.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich in Kapitel 2. Im überarbeiteten Berichtsplan sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der überarbeitete Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Berichtsplans überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, zum Beispiel zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

2.1 Anmerkungen zum Kapitel „Hintergrund“ des vorläufigen Berichtsplans

2.1.1 Ergänzungen zum natürlichen Verlauf

In 2 Stellungnahmen fanden sich Kommentare, die sich auf den natürlichen Verlauf, insbesondere den (inaktiven) HbsAg-Träger-Status, beziehen. Wegen des erhöhten Reaktivierungsrisikos dieser Gruppe sei diese für die Nutzenbewertung eines Screenings auf Hepatitis B relevant [1-4].

Die Gruppe mit (inaktivem) HbsAg-Träger-Status wurde im Berichtsplan ergänzt.

Ein Stellungnehmer weist auf die Differenzierung zwischen den Risikogruppen für eine HBV-Infektion und die Chronifizierung hin und bittet um die einheitliche Terminologie von „Risikogruppen“ und Menschen mit „erhöhtem Risiko“.

Im vorläufigen Berichtsplan wird dargestellt, dass Neuinfektionen bei Kindern, Neugeborenen, Patienten unter Immunsuppression oder Chemotherapie sowie Menschen mit Immundefizienz eher chronisch werden. Es ergibt sich keine Notwendigkeit weiterer Spezifizierungen im Berichtsplan. Mit dem Begriff „Risikogruppe“ wird keine vom Begriff „Hochrisikogruppe“ abweichende Bedeutung angestrebt. Insofern stellt die Verwendung dieses Begriffs keine Abgrenzung zur Auftragskonkretisierung dar. Zugleich wird für eine Differenzierung zwischen Risiko- und Hochrisikogruppen in der Stellungnahme kein Grund genannt. Es wird daher der Begriff „Risikogruppe“ beibehalten. Es ergibt sich keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichtsplans.

2.1.2 Therapeutischer Einfluss direkt antiviraler Nukleosidanaloga auf eine Leberzirrhose

Ein Stellungnehmer weist darauf hin, dass betont werden sollte, dass die Therapie mit direkt antiviralen Nukleosidanaloga den Progress zur Leberzirrhose verhindern und frühe Stadien der Leberzirrhose rückgängig machen kann [5]. Darüber hinaus sei es wichtig zu betonen, dass eine Therapie im späteren Stadium der Leberzirrhose die Virämie zwar erfolgreich unterdrücken kann, aber das Risiko für die Entwicklung eines Leberzellkarzinoms erhöht bleibt [6,7].

Im vorläufigen Berichtsplan wird beschrieben, dass ein Screening die Infektion zu einem frühen Zeitpunkt identifizieren und so womöglich Leberschäden vermindern kann. Inwieweit

eine frühere Therapie tatsächlich nützt, ist Gegenstand der Nutzenbewertung, daher erfolgt keine Anpassung des Hintergrunds im Berichtsplan.

2.2 Fragestellung des Berichts

In mehreren Stellungnahmen wurden verschiedene Vorschläge für eine Erweiterung bzw. Änderung der Fragestellung eingebracht. Diese werden im Folgenden diskutiert.

2.2.1 Konkretisierung der Hepatitis-B-Form

In einer Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass es unklar sei, ob das Screening für die akute oder chronische Form der Hepatitis B oder für beide Formen untersucht und entsprechende Patienten (mit akuter und/oder chronischer Form) eingeschlossen werden sollen, und der Stellungnehmende schlägt vor, dies zu konkretisieren.

Da der Auftrag des G-BA [8] die Methode nicht auf ein Screening auf die akute oder chronische Hepatitis B beschränkt, wird Evidenz für beide Formen berücksichtigt und es ergibt sich keine Notwendigkeit der Anpassung des Berichtsplans.

2.2.2 Berücksichtigte Risikogruppen

In einer Stellungnahme wird in Bezug auf die Fragestellung des Berichts gefordert, die in der Nutzenbewertung berücksichtigten und nicht berücksichtigten Risikogruppen konkret zu benennen. Ebenfalls wird um eine Klarstellung gebeten, ob ein Screening auf Hepatitis B bei Risikogruppen oder bei der Gesamtbevölkerung betrachtet werden soll.

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung im Sinne der Fragestellung des vorläufigen Berichtsplans sind asymptomatische Personen unter Ausschluss der bereits regelhaft auf eine HBV-Infektion getesteten Personen. Im Fokus der Nutzenbewertung stehen damit sowohl die Allgemeinbevölkerung als auch Risikogruppen (soweit diese nicht bereits regelhaft auf HBV getestet werden). Da also mit Ausnahme der bereits einem HBV-Screening zugeführten Personengruppen keine Beschränkung auf bestimmte Risikogruppen stattfindet, ist es zur Definition der Zielpopulation nicht zweckmäßig, alle nicht aus der Nutzenbewertung ausgeschlossenen Risikogruppen zu benennen. Die Ausführungen im Hintergrund des vorläufigen Berichtsplans zu bekannten Risikogruppen sind nicht als Kriterien für den Einschluss von Studien zu verstehen. Auch explizite Nennung aller Personengruppen, bei denen eine HBV-Diagnostik bereits regelhaft empfohlen wird, ist nicht notwendig für die Definition der Zielpopulation. Es ergibt sich keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichtsplans.

2.3 Anmerkungen zu den Methoden des Berichts

2.3.1 Population der Nutzenbewertung: Kinder

In einer Stellungnahme wird angemerkt, dass die im vorläufigen Berichtsplan angeführte Definition der Population für Studien zur Screeningkette und Studien zur Therapievorverlagerung offenlasse, ob Studien an Kindern in die Nutzenbewertung eingeschlossen würden.

In der Stellungnahme wird zu Recht darauf hingewiesen, dass die im vorläufigen Berichtsplan angeführte Definition der Population für Studien zur Screeningkette und Studien zur Therapievorverlagerung nicht eindeutig ist. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich nur auf Erwachsene, weil der Auftrag des G-BA im Rahmen der Gesundheitsuntersuchungen erfolgt ist, die gemäß § 25 SGB V allein für Erwachsene infrage kommen. Die Abschnitte zur Beschreibung der Population im Berichtsplan wurden entsprechend überarbeitet.

2.3.2 Berücksichtigung von Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte

In einer Stellungnahme wird die Frage gestellt, ob eine Bewertung der diagnostischen Güte in jedem Fall erfolge oder nur für den Fall, dass vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vorlägen. Es wird vorgeschlagen, eine Bewertung der diagnostischen Güte in jedem Fall vorzunehmen.

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung eines Screenings auf Hepatitis B. Eine Bewertung der diagnostischen Güte unabhängig von der Frage des Nutzens eines Screenings auf Hepatitis B ist nicht Gegenstand der Untersuchung. Falls vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette vorliegen, ist eine Bewertung der diagnostischen Güte zur Beantwortung der Fragestellung des Berichts nicht erforderlich. Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte werden gegebenenfalls im Rahmen einer Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette berücksichtigt. Für die Ableitung eines Nutzens eines Screenings ist in dem Fall erforderlich, „dass die aus den Testergebnissen resultierenden Konsequenzen mit einem Nutzen verbunden sind“ [9]. Es ergibt sich keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichtsplans.

2.3.3 Veröffentlichung der Suchstrategien im Berichtsplan

In einer Stellungnahme wird um eine Veröffentlichung der Suchstrategien im Berichtsplan gebeten.

Alle verwendeten Suchstrategien werden zusammen mit den übrigen Ergebnissen der Informationsbeschaffung im Vorbericht dokumentiert. Hier besteht Gelegenheit zur Stellungnahme auch in Bezug auf die Suchstrategien. Es ergibt sich keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichtsplans.

2.3.4 Prüfintervention der Studien zur Screeningkette und Studien zur diagnostischen Güte

In einer Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass die Formulierung „virologisch-serologisches Screening auf Hepatitis B“ unklar lasse, ob damit eine Bestimmung sowohl von HbsAg und / oder AntiHBc als auch der Nachweis von HBV-DNA gemeint sei oder ob auch Studien eingeschlossen würden, in denen nur eine der beiden Nachweismethoden als Prüfintervention verwendet worden sei.

Es wird in der Stellungnahme zu Recht darauf hingewiesen, dass die im vorläufigen Berichtsplan gewählte Formulierung „virologisch-serologisches Screening“ nicht eindeutig ist. In der vorliegenden Nutzenbewertung gilt als virologisch-serologisches Screening sowohl ein Screening, das ausschließlich aus der Durchführung eines serologischen Testverfahrens besteht, als auch ein Screening, das ausschließlich einen Nachweis *der HBV-DNA* vorsieht, als auch eine Kombination aus beiden Verfahren. Die Formulierung wurde im Berichtsplan entsprechend präzisiert.

2.3.5 Kriterien für den Einschluss von Studien zur Screeningkette

2.3.5.1 Definition asymptomatischer Personen als Zielpopulation

In 2 Stellungnahmen wird bemängelt, dass der Begriff asymptotische Personen nicht hinreichend definiert sei.

Die entsprechenden Abschnitte des Berichtsplans werden um eine Konkretisierung des Begriffs ergänzt: Personen ohne bekannte Anzeichen oder Symptome einer HBV-Infektion.

2.3.5.2 Ausschluss geimpfter Personen

2 Stellungnahmen adressieren, dass es unklar bleibt, was unter „in Deutschland geimpften Personen“ verstanden wird und ob darunter Personen fallen, die das volle oder Teile des Impfschemas erhalten haben. Weiter wird in diesem Zusammenhang darauf verwiesen, dass der in Deutschland verwendete Impfstoff gleich dem von der WHO-empfohlenen ist [10].

Für die Nutzenbewertung nicht betrachtet werden Patienten, bei denen davon auszugehen ist, dass sie einen ausreichenden Impfschutz gegen eine HBV-Infektion besitzen. Ein solcher ausreichender Impfschutz wird für Impfungen gemäß dem vom Robert Koch-Institut empfohlenen Schema [11] angenommen. Der Berichtsplan wurde entsprechend ergänzt.

2.3.6 Kriterien für den Einschluss von Studien zur Therapievorverlagerung in die Untersuchung

2.3.6.1 Studien mit Randomisierung von Patienten auf einen frühen oder späten Behandlungsbeginn

In einer Stellungnahme wird – Bezug nehmend auf die Aussage „Studien mit Randomisierung von Patienten auf einen frühen oder späten Behandlungsbeginn können kaum erwartet werden“ in Abschnitt 4.2 des vorläufigen Berichtsplans – vorgeschlagen, derartige Studien, in denen ein früher Behandlungsbeginn mit einem späten Behandlungsbeginn verglichen wurde, dennoch in die Nutzenbewertung einzuschließen.

Der Vorschlag, nach Studien zu suchen, in denen ein früher mit einem späten Behandlungsbeginn verglichen wurde, wird für sinnvoll gehalten, da beispielsweise nicht auszuschließen ist, dass es placebokontrollierte Studien gibt, in denen Patienten im Vergleichsinterventionsarm (d. h. im Placebo-Studienarm) nach einer festgelegten Zeitdauer ebenfalls die Prüflintervention erhalten. In solchen Studien entspräche die Therapie im

Prüfinterventionsarm einem frühen Behandlungsbeginn, die Therapie im Vergleichsinterventionsarm einem späten Behandlungsbeginn.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Studien berücksichtigt, in denen Patienten auf einen frühen oder späten Behandlungsbeginn randomisiert wurden. Es wurde ein neuer Abschnitt zur Beschreibung der Kriterien für den Einschluss dieser Studien in den Berichtsplan aufgenommen.

2.3.6.2 Vergleichsintervention der Studien zur Therapievorverlagerung

In einer Stellungnahme wird gefragt, warum für Studien zur Therapievorverlagerung als Vergleichsintervention eine nicht dem aktuellen Behandlungsstandard entsprechende Therapie der Hepatitis B definiert werde. Dies wird der Beschreibung in Abschnitt 4.2 des vorläufigen Berichtsplans gegenübergestellt, dass Studien betrachtet werden, „die im Idealfall Therapieeffekte bei im Screening detektierten HBV-Infizierten mit den Therapieeffekten bei HBV-Infizierten, die nicht über ein Screening erkannt wurden, vergleichen“ (Therapiestudien mit Subgruppenanalysen bezüglich des Merkmals „Detektion über ein Screening“). Es bleibe unklar, warum die betrachteten Merkmale (Detektion über ein Screening bzw. Zeitpunkt des Behandlungsbeginns) mit der Vergleichsintervention der Studien zur Therapievorverlagerung (einer nicht dem aktuellen Behandlungsstandard entsprechenden Therapie der Hepatitis B) gleichgesetzt würden.

Bezüglich der Studien zur Therapievorverlagerung, wie sie im vorläufigen Berichtsplan beschrieben werden, muss zwischen der für diese Studien festgelegten Vergleichsintervention und den im Rahmen dieser Studien betrachteten Subgruppenmerkmalen unterschieden werden. Bei den in Abschnitt 4.2 beschriebenen Merkmalen „Detektion über ein Screening“ und „Zeitpunkt des Behandlungsbeginns“ handelt es sich um Beispiele für Subgruppenmerkmale, die in den Studien zur Therapievorverlagerung betrachtet werden sollen. Davon zu unterscheiden ist die in Abschnitt 4.2.2 des vorläufigen Berichtsplans beschriebene Vergleichsintervention der Studien zur Therapievorverlagerung (eine nicht dem aktuellen Behandlungsstandard entsprechende Therapie der Hepatitis B). Sie ist erforderlich für die Bestimmung des Therapieeffekts. Zur Überprüfung des Nutzens einer Therapievorverlagerung wird die Interaktion zwischen Therapieeffekt und Subgruppenmerkmal betrachtet. Der Therapieeffekt wird dazu zwischen den betrachteten Subgruppen verglichen. Eine Therapievorverlagerung hat dann einen Nutzen, wenn sich ein höherer Therapieeffekt z. B. bei den früher behandelten (bzw. über ein Screening erkannten) Patienten ergibt als bei den später behandelten (bzw. nicht über ein Screening erkannten) Patienten.

Zur Quantifizierung des Therapieeffekts liegen idealerweise Studien zum Vergleich zwischen dem aktuellen Behandlungsstandard und Placebo oder keiner Behandlung vor. Dieser Vergleich wird primär betrachtet. Falls keine Studien zu diesem Vergleich vorliegen, werden ersatzweise auch Studien zum Vergleich zwischen Therapien, die dem aktuellen Behandlungsstandard entsprechen und nicht entsprechen, betrachtet. Der aktuelle Behandlungsstandard wird anhand der Leitlinie [12] definiert. Bei diesem Vorgehen wird davon

ausgegangen, dass auch ein derartiger Vergleich einen Therapieeffekt des aktuellen Behandlungsstandards zeigen kann. Dieser dürfte zwar erwartungsgemäß geringer ausfallen als beispielsweise im Placebovergleich. Der Vergleich wäre aber lediglich konservativer (im Sinne einer tendenziellen Unterschätzung des Vorteils einer Therapievorverlagerung). Die Beschreibung der Studien zur Therapievorverlagerung in Abschnitt 4.2 des Berichtsplans wurde angepasst und um den Hinweis ergänzt, dass primär der Vergleich des aktuellen Behandlungsstandards mit Placebo oder keiner Behandlung betrachtet wird.

2.3.7 Patientenrelevante Endpunkte und Surrogate

2.3.7.1 HBeAg-Verlust und -Serokonversion, HBsAg-Verlust

Ein Stellungnehmender regt an, HbeAg-Verlust und -Serokonversion [13] sowie HbsAg-Verlust [14,15] als weitere Endpunkte aufzunehmen.

Gemäß Methodenpapier [9] stellen die genannten Laborwerte keine patientenrelevanten Endpunkte dar und können allein auf Basis der eingereichten Publikationen nicht als valides Surrogat angesehen werden. Falls zur Fragestellung passende Daten zu diesen Laborwerten im Rahmen der Nutzenbewertung identifiziert werden, werden diese ergänzend dargestellt. Ließe sich auf Basis dieser potenziellen Endpunkte ein Nutzen des Hepatitis-B-Screenings zeigen, wird eine fokussierte Recherche durchgeführt, um die Eignung der Laborwerte als ausreichend valides Surrogat zu prüfen. Die Abschnitte 4.1.3 und 4.2.3 des Berichtsplans wurden ergänzt.

2.3.7.2 SVR

2 Stellungnehmende verweisen zur Definition des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) als Surrogat für HCC auf mehrere Publikationen [16-20], in denen diese Zielgröße unterschiedlich definiert und nicht mit SVR bei Hepatitis C vergleichbar sei. Von einem Stellungnehmenden wird angeregt, eine HBV DNA < 2000 IU/ml als Surrogat für die Entwicklung eines HCCs zu verwenden [16].

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wird unter SVR eine anhaltend niedrige Blutkonzentration von HVB-DNA verstanden. Es gibt, wie die Stellungnehmenden berechtigterweise vorbringen, aber keine einheitliche Definition für diesen Endpunkt im Bereich HBV. Gemäß Methodenpapier [9] kann auf Basis der eingereichten Literatur keine spezifische SVR-Definition als ausreichend valides Surrogat für HCC angesehen werden. Der Endpunkt wird daher aus der Liste der zu berücksichtigenden Endpunkte entfernt, entsprechende Ergebnisse werden nur ergänzend berichtet. Ließe sich auf Basis eines SVR-Endpunktes ein Nutzen des Hepatitis-B-Screenings zeigen, wird eine fokussierte Recherche durchgeführt, um die Eignung dieses Endpunktes als ausreichend valides Surrogat zu prüfen. Die Abschnitte 4.1.3 und 4.2.3 des Berichtsplans wurden entsprechend angepasst.

2.3.7.3 HBV-Reaktivierung

2 Stellungnehmenden fordern mit dem Verweis auf die Gruppe der inaktiven Träger, die Reaktivierung der Hepatitis B in die Liste der patientenrelevanten Endpunkte aufzunehmen. Solche möglicherweise folgenschweren Reaktivierungen [1,2] gingen einher mit einer verstärkten Virusreplikation und Serokonversion von HBeAg-negativ zu HBeAg-positiver Serologie [3,4].

Ein Screening könnte in der Tat Personen mit inaktiver HBV-Erkrankung entdecken, die prinzipiell von einer HBV-Reaktivierung bedroht sind. Eine Reaktivierung der Erkrankung ist aber kein separater Endpunkt. Der Nutzen einer entsprechenden aus dem Screening resultierenden Behandlung wird genauso wie z. B. bei den Fällen chronischer Hepatitis B durch die im Berichtsplan festgelegten Endpunkte erfasst. Eine Anpassung des Berichtsplans ist daher nicht notwendig.

2.3.7.4 Transmission

Ein Stellungnehmender fordert, die Transmission der HBV-Infektion auf Dritte (auch vertikale Transmission) in die Liste der patientenrelevanten Endpunkte aufzunehmen.

Wie in Abschnitt 4.1.3 des vorläufigen Berichtsplans beschrieben, soll zusätzlich die Inzidenz betrachtet werden, also die infolge von Transmission auftretenden Neuerkrankungen. Eine gesonderte Aufführung als Endpunkt ist daher nicht erforderlich.

2.3.7.5 Vorverlegung von weiteren Kontrolluntersuchungen und Impfungen

Ein Stellungnehmender regt an, den Nutzen eines Screenings für eine Vorverlegung von weiteren Kontrolluntersuchungen und Impfungen von Partnern zu berücksichtigen.

Die Vorverlegung von Kontrolluntersuchungen stellt selbst keinen patientenrelevanten Endpunkt dar. Wenn sich durch eine solche Vorverlegung aber ein Nutzen zeigt, wird dieser durch die im Berichtsplan definierten Endpunkte berücksichtigt. Auch Impfungen bzw. deren Vorverlagerungen stellen selbst keinen patientenrelevanten Endpunkt dar. Wenn sich diese aber auf die Übertragung und die Anzahl der Neuerkrankungen auswirkt, wird dies im Rahmen der Inzidenzerfassung, wie in Abschnitt 4.1.3 des vorläufigen Berichtsplans beschrieben, berücksichtigt. Eine Anpassung des Berichtsplans ist daher nicht erforderlich.

2.3.7.6 Extrahepatische Manifestationen

In einer Stellungnahme wird in Bezug auf die Ausführungen zu den Spätfolgen einer chronischen HBV-Infektion im Hintergrund des vorläufigen Berichtsplans auf extrahepatische Komplikationen als weitere wesentliche Spätfolgen hingewiesen und angeregt, den Endpunkt in die Liste der patientenrelevanten Endpunkte aufzunehmen.

Sowohl die im Hintergrund des vorläufigen Berichtsplans angeführten Manifestationen einer HBV-Infektion als auch die Aufzählung von Morbiditätsaspekten in der Liste der patienten-

relevanten Endpunkte haben nur beispielhaften Charakter und stellen keine vollständige Auflistung möglicher Spätfolgen einer HBV-Infektion dar. Insbesondere werden Manifestationen einer HBV-Infektion, die nicht im Hintergrund des vorläufigen Berichtsplans aufgeführt sind, nicht automatisch aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Es ergibt sich keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichtsplans.

2.3.8 Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichtsarbeiten

2.3.8.1 Suchzeitraum der fokussierten Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten

2 Stellungnehmende regen an, die Gründe für diese zeitliche Einschränkung des Suchzeitraums der Recherche nach systematischen Übersichten auf 5 Jahre darzulegen bzw. den Zeitraum auf 10 Jahre zu erweitern.

Wie in Abschnitt 4.7 des Berichtsplans beschrieben, wird angestrebt, den Aufwand bei der Informationsbeschaffung zu begrenzen, da weder im Rahmen der Vorabrecherche noch in einer ersten Sichtung von relevanten systematischen Übersichtsarbeiten relevante Studien identifiziert werden konnten. Deshalb wurde entschieden, lediglich eine fokussierte Recherche nach aktuellen systematischen Übersichten mit Einschränkung auf den Publikationszeitraum der letzten 5 Jahre durchzuführen. Die Angabe zum Suchzeitraum bezieht sich nur auf das Publikationsdatum der systematischen Übersichten und nicht auf den darin jeweils angewandten Recherchezeitraum. Ziel ist es, eine oder ggf. mehrere hochwertige und aktuelle systematische Übersichten auszuwählen. Unter hochwertig wird auch verstanden, dass der in der Übersichtsarbeit angewandte Recherchezeitraum für die Fragestellung adäquat ist, sodass in der Nutzenbewertung auch alle relevanten älteren Publikationen berücksichtigt werden. Es ergibt sich keine Notwendigkeit einer Änderung des Berichtsplans.

2.3.8.2 Vergleichsintervention

In einer Stellungnahme wird angeregt, in den Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten, die sich auf Studien zur Therapievorverlagerung beziehen, die Beschreibung der Vergleichsintervention um Placebo zu ergänzen.

In den Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten, die sich auf Studien zur Therapievorverlagerung beziehen, wird als Vergleichsintervention eine „Therapie, die nicht dem aktuellen Behandlungsstandard entspricht“ festgelegt. Mit dieser Formulierung wird sowohl auf nicht dem aktuellen Behandlungsstandard entsprechende Therapien der Hepatitis B als auch auf Placebo bzw. keine Behandlung verwiesen. Um die Beschreibung der Vergleichsintervention im Berichtsplan zu vereinheitlichen, wurde die Beschreibung der Vergleichsintervention in den Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten an die Beschreibung in den Kriterien für den Einschluss von Studien zur Therapievorverlagerung angepasst.

2.4 Literatur

1. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015; 148(1): 221-244 e3.
2. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015; 148(1): 215-219.
3. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med* 2001; 135(9): 759-768.
4. Davis GL, Hoofnagle JH, Waggoner JG. Spontaneous reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1984; 86(2): 230-235.
5. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013; 381(9865): 468-475.
6. Buti M, Fung S, Gane E, Afdhal NH, Flisiak R, Gurel S et al. Long-term clinical outcomes in cirrhotic chronic hepatitis B patients treated with tenofovir disoproxil fumarate for up to 5 years. *Hepatol Int* 2015; 9(2): 243-250.
7. Papatheodoridis GV, Dalekos GN, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, Arends P et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir. *J Hepatol* 2015; 62(2): 363-370.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Screening auf Hepatitis B [online]. 22.09.2016 [Zugriff: 22.09.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2720/2016-09-22_IQWiG-Beauftragung_Screening-Hepatitis-B.pdf.
9. 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.
10. Robert Koch-Institut. Virushepatitis B und D im Jahr 2014 [online]. 20.07.2015 [Zugriff: 24.10.2016]. (Epidemiologisches Bulletin; Band 29/2015). URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/29_15.pdf?__blob=publicationFile.
11. Robert Koch-Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut: 2016/2017 [online]. 29.08.2016 [Zugriff: 28.09.2016]. (Epidemiologisches Bulletin; Band 34/2016). URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/34_16.pdf?__blob=publicationFile.

12. 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. *Z Gastroenterol* 2011; 49(7): 871-930.
13. Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D'Onofrio M, Martone E, Donato F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut* 2008; 57(1): 84-90.
14. Fattovich G, Giustina G, Sanchez-Tapias J, Quero C, Mas A, Olivotto PG et al. Delayed clearance of serum HBsAg in compensated cirrhosis B: relation to interferon alpha therapy and disease prognosis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(6): 896-900.
15. Kim GA, Lim YS, An J, Lee D, Shim JH, Kim KM et al. HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: clinical outcomes and durability. *Gut* 2014; 63(8): 1325-1332.
16. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006; 130(3): 678-686.
17. Gheorghita VI, Caruntu FA, Curescu M, Olaru I, Radu MN, Coltan G et al. Use of quantitative serum HBsAg for optimization of therapy in chronic hepatitis B patients treated with pegylated interferon alfa-2a: a Romanian cohort study. *J Gastrointest Liver Dis* 2013; 22(1): 27-32.
18. Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol* 2008; 49(4): 634-651.
19. Lampertico P, Vigano M, Colombo M. Why do I treat HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with pegylated interferon? *Liver Int* 2013; 33 (Suppl 1): 157-163.
20. Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault MP, Castelnau C, Martinot-Peignoux M et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* 2009; 49(4): 1151-1157.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation/ Institution	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V.	Cornberg, Markus ¹	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Gesellschaft für Virologie	Glebe, Dieter ¹	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Gilead Sciences GmbH	Kandlbinder, Johannes ¹	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein

¹ Version 11/2016

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2016) wurden folgende 7 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)?

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)?

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.)

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)?

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 – Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) e. V.....	A 2
A.1.2 – Gesellschaft für Virologie (GfV)	A 10
A.1.3 – Gilead Sciences GmbH.....	A 15

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) e. V.

Autoren:

- Cornberg, Markus

An das
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln

Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan S16-03 Version 1.0, - Screening auf Hepatitis B

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Windeler,

im Folgenden möchte ich im Namen der **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) e.V.** zum vorläufigen Berichtsplan S16-03, Version 1.0 vom 19.12.2016, Screening auf Hepatitis B, Stellung nehmen:

1 und 2) Hintergrund und Fragestellung:

Die Fragestellung und das Ziel des vorläufigen Berichtsplans S16-03 (Version 1.0), Screening auf Hepatitis B, ist „die Nutzenbewertung eines Screenings auf Hepatitis B im Vergleich zu keinem Screening hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bei asymptomatischen Personen“. Dabei sollen Risikogruppen nicht primär betrachtet werden, die nach derzeitigem medizinischem Standard in Deutschland ohnehin bereits regelhaft auf eine HBV-Infektion getestet werden (zum Beispiel medizinisches Fachpersonal).“

Im Abschnitt Hintergrund sollten einige Punkte beachtet werden, die für das Verständnis der chronischen Hepatitis-B-Virus (HBV) Infektion und der Beurteilung von Endpunkten wichtig sind:

1. Die akute Hepatitis B heilt nicht aus. Das Wort „Heilung“ sollte für die Hepatitis B Virusinfektion nicht benutzt werden. Es ist korrekt, dass im Erwachsenenalter 95% der Patienten mit akuter HBV Infektion das HBsAg verliert und Antikörper entwickeln. Dennoch kann in der Leberzelle noch eine Matritze des HBV (cccDNA) verbleiben. In besonderen Fällen, z.B. im Rahmen einer Immunsuppression mit anti-CD20 Antikörpern (Rituximab) kann es zu folgenschweren Reaktivierungen kommen ^{1,2}. Die HBV-Reaktivierung stellt ebenso einen relevanten Endpunkt dar, der unter Punkt 4.1.3 und 4.2.3 aufgenommen werden sollte (siehe unten).
2. Ein wichtiger Aspekt bei der chronischen HBV-Infektion ist, dass diese in verschiedenen Phasen verlaufen kann. Es gibt hochvirämische Patienten ohne entzündliche Aktivität, die zunächst keine Behandlung benötigen. Allerdings sind diese meist jungen „asymptomatischen“ Patienten äußerst infektiös und können andere Personen z.B. durch Sexualverkehr infizieren. Schwangere Frauen mit einer Viruslast >200,000 IU/mL können trotz rechtzeitiger und adäquater Impfung des Neugeborenen, die HBV-Infektion auf das Kind übertragen. Eine rechtzeitige Therapie (Beginn spätestens ab der 28-32 SSW) kann die Transmission effektiv verhindern ^{3,4}. Daher ist in dieser Situation ist eine Therapie der Schwangeren indiziert ^{5,6}. Die Transmission des HBV sollte ebenso als Endpunkt definiert werden (siehe unten).
3. Eine weitere Phase der chronischen HBV-Infektion ist der sogenannte niedrig virämische HBsAg Trägerstatus. Auch diese Patienten sind „asymptomatisch“ und benötigen zunächst keine Behandlung. Dennoch besteht aber auch hier ein Reaktivierungsrisiko, sowohl spontan als auch induziert durch immunschwächende Therapien ^{1,2}. Bislang werden die Empfehlungen zum Screening vor immunsuppressiver Therapie unzureichend umgesetzt ^{7,8}.
4. Auch die Phasen, in denen die Patienten eine hohe Hepatitis-B-Virämie >2.000 IU/mL haben und zusätzliche erhöhte Leberwerte und somit eine Behandlungsindikation vorliegt, können sehr variabel und oft „asymptomatisch“ verlaufen. Hier wird korrekt darauf hingewiesen, dass eine frühzeitige Therapie womöglich Spätfolgen verhindert. Hier sollte betont werden, dass die Therapie mit direkt antiviralen Nukleosidanaloga den

Progress zur Leberzirrhose verhindert kann und sogar frühe Stadien der Leberzirrhose rückgängig machen kann⁹. Wichtig zu betonen ist aber, dass eine Therapie im späteren Stadium der Leberzirrhose die Virämie zwar erfolgreich unterdrücken kann aber das Risiko für die Entwicklung eines Leberzellkarzinoms erhöht bleibt^{10,11}.

4) Methoden

Die Anforderung an prospektive, randomisierte Interventionsstudien ist wünschenswert und verständlich, aber für die Fragestellung unrealistisch. Diese werden im Bereich der chronischen HBV Infektion nicht vorliegen, so dass eine Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette erfolgt. Der Nutzen des Screenings kann dadurch abgeleitet werden, dass die Vorverlagerung der Therapie einen Nutzen zeigt. Hier sollte auch der Nutzen eines Screenings für eine Vorverlegung von weiteren Kontrolluntersuchungen und Impfungen von Partnern von Angehörigen zum Schutz einer Übertragung Berücksichtigung finden.

Ein Beispiel ist das Schwangerschaft-Screening, das in der 32. SSW erfolgt. Der Termin ist für einige Schwangere zu spät, um rechtzeitig entsprechende Maßnahmen einzuleiten. Bei Vorliegen eines positiven Befundes für HBsAg wird idealerweise die HBV-DNA untersucht. Bis das Ergebnis vorliegt bzw. die Schwangere bei einem entsprechendem Facharzt vorgestellt wird, vergeht oft zu viel Zeit, um rechtzeitig eine Therapie der Schwangeren bei einer HBV-DNA >200.000 IU/mL zu starten^{5,6}. Ein vorzeitiges Screening von Schwangeren bzw. der Bevölkerung würde dieses Problem reduzieren.

Ein weiteres Beispiel ist das Screening vor immunschwächender Therapie. Das Screening wird in Leitlinien empfohlen und auch bereits in einigen Fachinformationen hervorgehoben⁶. Allerdings werden diese Empfehlungen unzureichend umgesetzt^{7,8}. Darüberhinaus werden immer mehr immunmodulierende Therapien eingesetzt. Die Folgen können fatal sein¹². Ein allgemeines Screening identifiziert die Risikopatienten und entsprechend Maßnahmen können eingeleitet werden.

4.1.1 Definition asymptomatische Personen.

Der Begriff „asymptomatische“ Personen ist nicht definiert. Wie oben beschrieben, haben viele Patienten mit sehr hoher HBV-DNA keine entzündliche Aktivität (erhöhte Leberwerte) und sind laborchemisch asymptomatisch. Ebenso können Patienten mit

Behandlungsbedürftiger chronischer Hepatitis B mit erhöhten Leberwerten klinisch asymptomatisch sein, d.h. keinerlei Beschwerden bzw. Symptome haben.

Ein Ausschluss von geimpften Personen kann ebenso schwierig sein, denn der Impfschutz wird in der Regel nicht überprüft. Es wird bei Immungesunden von einem Schutz von 95% ausgegangen. In bestimmten Konstellationen liegt dieser aber niedriger (z.B. Diabetes mellitus). Zusätzlich problematisch ist, dass der Impfschutz erst nach 3 Impfungen komplett ist ⁶.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Hier sind vermutlich Endpunkte der HCV Infektion kopiert worden. Hier sind wichtigen Ergänzungen notwendig:

- Morbidität
 - Leberzirrhose
 - Hepatozelluläres Karzinom, Leberzellkrebs (HCC auch ohne Leberzirrhose möglich, auch mit Therapie bei Leberzirrhose erhöhtes Risiko)
 - Lebertransplantation
 - Extrahepatische Manifestationen (Panarteritis nodosa)

- Surrogat **nicht** SVR wie bei der Hepatitis C
 - Bei der Hepatitis B ist eine HBV DNA <2.000 IU/ml ein Surrogat, der mit einem geringeren Risiko für die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms assoziiert ist ¹³.
 - Weitere Endpunkte und Surrogat Parameter sind HBeAg Verlust und Serokonversion und der HBsAg Verlust ¹⁴⁻¹⁶

- Transmission der HBV Infektion auf Dritte
 - Vertikale Transmission (siehe Hintergrund)

- Reaktivierung der Hepatitis B im Rahmen einer Immunsuppressiven Therapie (siehe Hintergrund)

4.2 Studien zur Therapievorverlagerung.

Hier gibt es Analysen, die zeigen, dass bei einer Therapie im späten Stadium der Leberzirrhose trotz Suppression der HBV-DNA weiterhin ein signifikantes Leberzellkrebsrisiko vorliegt ¹¹.

4.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

siehe Anmerkungen unter 4.1.3. Wichtig ist, dass die Verhinderung der Reaktivierung und der vertikalen Transmission auf das Neugeborene berücksichtigt werden.

Tabelle 5: Viele wichtige Publikationen sind mehr als 5 Jahre alt. Der Publikationszeitraum sollte auf mindestens 10 Jahre erweitert werden.

Zusammenfassung und allgemeiner Kommentar:

Ein allgemeines Screening auf eine chronische Infektionskrankheit ist generell zu begrüßen, da die Kenntnis über eine mögliche Infektion verschiedene positive Auswirkungen hat:

1. Partner und Angehörige eines Patienten mit einer HBV-Infektion können geimpft werden. Damit können weitere Infektionen verhindert werden.
2. Schwangere können bei Indikation frühzeitig behandelt werden, damit die vertikale Transmission verhindert wird.
3. Bei Behandlungsindikation ist die frühzeitige Therapie wichtig, da bei Beginn im Stadium der Leberzirrhose auch weiterhin ein signifikantes Risiko für die Entwicklung eines Leberzellkarzinom besteht. Die Therapie mit Nukleosidanaloga ist nebenwirkungsarm und jeder Patient mit einer Behandlungsindikation kann prinzipiell behandelt werden.
4. Sollte keine Behandlungsindikation vorliegen, kann ein leitliniengerechtes Monitoring Reaktivierungen rechtzeitig aufdecken. Vor Beginn einer immunschwächenden Therapie wird das Screening nicht vergessen. Bislang ist das Screening vor immunschwächenden Therapie unzureichend ^{7,8}.

Sicherlich muss die Kosteneffizienz eines allgemeinen Screenings in Frage gestellt werden. Dazu gibt es eine rezente Arbeit aus Gambia, die ein Screening ab einer Prävalenz von 1,5% als kosteneffektiv diskutiert ¹⁷. Landesspezifische Werte (QALY / DALY) müssen sicherlich individuell bewertet werden. Sollte ein allgemeines Screening auf Hepatitis B etabliert werden, sollte dies mit anderen relevanten Screening-Programmen (z.B. auf Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus / HIV) kombiniert werden, um Synergien zu entwickeln, und somit die zu erwartenden Kosten eines solchen Programms zu senken.

Was aber wichtig ist, dass die Risikogruppen mit einer erhöhten HBV Prävalenz und erhöhten Gefahr für das Erreichen von Endpunkten gemäß den Leitlinien gescreent werden ⁶. Diese Leitlinienempfehlungen werden bislang nicht ausreichend umgesetzt.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Markus Cornberg

Anlagen:

- Literatur
- Formblatt schriftliche Stellungnahme
- Formblatt IK Anhörung 11-2016e

Literatur

1. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:221-244.e3.
2. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT, American GAI. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:215-9; quiz e16.
3. Brown RS, McMahon BJ, Lok AS, et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis.

- Hepatology 2016;63:319-333.
4. Pan CQ, Duan Z, Dai E, et al. Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load. *N Engl J Med* 2016;374:2324-2334.
 5. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:261-283.
 6. Cornberg M, Protzer U, Petersen J, et al. [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection - the German guideline]. *Z Gastroenterol* 2011;49:871-930.
 7. Leonard AN, Love BL, Norris LB, Siddiqui SK, Wallam MN, Bennett CL. Screening for viral hepatitis prior to rituximab chemotherapy. *Ann Hematol* 2016;95:27-33.
 8. Paul S, Shuja A, Tam I, et al. Gastroenterologists Have Suboptimal Hepatitis B Virus Screening Rates in Patients Receiving Immunosuppressive Therapy. *Dig Dis Sci* 2016;61:2236-2241.
 9. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013;381:468-475.
 10. Buti M, Fung S, Gane E, et al. Long-term clinical outcomes in cirrhotic chronic hepatitis B patients treated with tenofovir disoproxil fumarate for up to 5 years. *Hepatol Int* 2015;9:243-250.
 11. Papatheodoridis GV, Dalekos GN, Yurdaydin C, et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir. *J Hepatol* 2014
 12. Stange MA, Tutarel O, Pischke S, et al. Fulminant hepatic failure due to chemotherapy-induced hepatitis B reactivation: role of rituximab. *Z Gastroenterol* 2010;48:258-263.
 13. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-686.
 14. Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D'Onofrio M, Martone E, Donato F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut* 2008;57:84-90.
 15. Fattovich G, Giustina G, Sanchez-Tapias J, et al. Delayed clearance of serum HBsAg in compensated cirrhosis B: relation to interferon alpha therapy and disease prognosis. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Am J Gastroenterol* 1998;93:896-900.
 16. Kim GA, Lim YS, An J, et al. HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: clinical outcomes and durability. *Gut* 2014;63:1325-1332.
 17. Nayagam S, Conteh L, Sicuri E, et al. Cost-effectiveness of community-based screening and treatment for chronic hepatitis B in The Gambia: an economic modelling analysis. *Lancet Glob Health* 2016;4:e568-78.

A.1.2 – Gesellschaft für Virologie (GfV)

Autoren:

- Glebe, Dieter



Institut für Medizinische Virologie, Schubertstr. 81, 35392 Gießen

An das
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln

Institut für Medizinische Virologie

Fachbereich Medizin
Direktor: Prof. Dr. John Ziebuhr

Nationales Referenzzentrum für Hepatitis-B-
und D-Viren.
Leiter: Prof. Dr. Dieter Glebe

Schubertstr. 81, 35392 Gießen
Tel.: [REDACTED]
Fax: [REDACTED]

Email: [REDACTED]

Gießen, 23.01.2017

Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan *S16-03 Version 1.0, - Screening auf Hepatitis B -*

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Windeler,

im Folgenden möchte ich im Namen der Gesellschaft für Virologie (GfV) zum vorläufigen Berichtsplan S16-03, Version 1.0, Screening auf Hepatitis B, Stellung nehmen.

Fragestellung der Untersuchung (Seite 3)

Die Fragestellung und das Ziel des vorläufigen Berichtsplans S16-03 (Version 1.0), Screening auf Hepatitis B, ist „die Nutzenbewertung eines Screenings auf Hepatitis B im Vergleich zu keinem Screening hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bei asymptomatischen Personen“. Dabei sollen explizit spezielle Risikogruppen „nicht primär betrachtet werden, die nach derzeitigem medizinischem Standard in Deutschland ohnehin bereits regelhaft auf eine HBV-Infektion getestet werden (zum Beispiel medizinisches Fachpersonal).“

Hintergrund (Seite 1, 2)

Der natürliche, klinische Verlauf der Hepatitis-B-Virus Infektion, insbesondere der chronischen Infektion, ist nicht vollständig erfasst und in dem sehr knappen Hintergrund auf Seite 1 lückenhaft wiedergegeben. So wird insbesondere die Gruppe der sogenannten „inaktiven chronischen Träger“ (chronisch HBV-Infizierte mit niedriger HBV-Viruslast, HBeAg-negativer, Anti-HBe-positiver Serologie) mit minimalen oder keinen klinischen Zeichen einer Hepatitis B (keine erhöhten serologischen Leberwerte) nicht hinreichend erwähnt. Diese, unter die Kategorie „asymptomatische Personen“

fallende Gruppe kann spontan zu einer aktiven, klinisch manifesten Hepatitis B reaktivieren. Dies geht einher mit verstärkter Virusreplikation und Serokonversion von HBeAg-negativ zu HBeAg-positiver Serologie. Studien zeigte eine spontane Reaktivierung in 17% (Quelle: McMahon et al., 2001), bzw. 32% (Quelle: Davis et al., 1984) der untersuchten Fälle.

Die Verhinderung der HBV-Reaktivierung bei asymptomatischen Personen durch ein allgemeines Screening-Programm sollte daher in die Liste der patientenrelevanten Endpunkte (4.1.3, Seite 6) mit ausgenommen werden.

Methoden (Seite 5ff)

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien zur Screeningkette in die Untersuchung

Bei den unter 4.1 behandelten Kriterien für den Einschluss von Studien zur Screeningkette in die Untersuchung, heißt es unter 4.1.1 (Seite 5). „Die Zielpopulation bilden asymptomatische Personen. Nicht betrachtet werden Personen, die in Deutschland gegen Hepatitis B geimpft wurden.“

Der Begriff asymptomatische Person als Zielpopulation ist hier nicht hinreichend definiert. Sollen z.B. in Studien HBV-infizierte Personen, die keine klinische Symptomatik zeigen, aber dennoch eine Erhöhung der Lebertransaminasen zeigen, ausgeschlossen werden?

Es bleibt unter Punkt 4.1.1 unklar, ob von der Zielpopulation Personen nicht betrachtet werden sollen, die (a) das volle HBV-Impfschema, oder (b) nur 1 oder 2 Impfungen gegen HBV erhalten haben.

Für einen erfolgreichen Schutz gegen eine HBV-Infektion (Grundimmunisierung) sind drei, bzw. vier (je nach Impfschema) aktive, zeitlich aufeinanderfolgende Impfungen notwendig (Quelle: RKI, Zitat Nr.3 des Berichtsplan). Bei Verabreichung nur einer oder zwei Impfungen sind HBV-Infektionen daher nicht auszuschließen.

Es bleibt unter Punkt 4.1.1 zudem unklar, weshalb nur Personen ausgeschlossen werden sollen, die explizit in Deutschland gegen HBV geimpft wurden. Der momentan in Deutschland gegebene HBV-Impfstoff entspricht dem WHO-Impfstoff, der auch in anderen Teilen der Welt entsprechend den Empfehlungen der WHO verwendet wird (Quelle: RKI, Zitat Nr.3 des Berichtsplan).

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte (Seite 6)

Die Verhinderung der HBV-Reaktivierung bei asymptomatischen Personen durch ein allgemeines Screening-Programm sollte in die Liste der patientenrelevanten Endpunkte (4.1.3, Seite 6) mit ausgenommen werden (siehe Anmerkungen zum Hintergrund).

Unter **4.7 Informationsbeschaffung** (Seite 13) wird unter 4.7.1 die fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten auf den Publikationszeitraum der letzten 5 Jahre festgelegt.

Die Gründe für diese zeitliche Einschränkung werden nicht hinreichend belegt.

Allgemeine Einschätzung des Berichtsplan S16-03, Screening auf Hepatitis B:

Die Darstellung des allgemeinen Hintergrunds zu Hepatitis B und der vorgeschlagene Methodik bedarf der Überarbeitung (siehe oben)

Die bislang einzige, aktuelle Modellanalyse eines Screenings der Gesamtbevölkerung hinsichtlich Kosteneffizienz des Hepatitis-B-Screenings und der nachfolgenden antiviralen Behandlung entsprechender Personengruppen wurde im Westafrikanischen Gambia durchgeführt (Nayagam et al., 2016). In diesem Land mit hoher Prävalenz für HBV (HBsAg-Prävalenz: 8,5 %, Quelle: Nayagam et al., 2016) zeigte sich dieses Vorgehen als kosteneffektiv. Ob dies auch für Deutschland mit sehr geringer Prävalenz für HBV (HBsAg-Prävalenz: kleiner 1%; Quelle: RKI Zitat Nr.3 des Berichtsplan) zutreffen würde, müssen Studien zeigen.

Ein allgemeines Screening der Bevölkerung auf Hepatitis B über die bereits definierten Risikogruppen wäre sicherlich wünschenswert, um (a) eine verbesserte Übersicht des Anteils der chronisch HBV-Infizierten in der Gesamtbevölkerung zu erhalten, und (b) diesen Personen nach Bedarf eine antivirale Therapie zukommen zu lassen. Ein solches Screening auf Hepatitis B sollte mit anderen relevanten Screening-Programmen (z.B. auf Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus, HCV) kombiniert werden, um Synergien zu entwickeln, und somit die zu erwartenden Kosten eines solchen Programms zu senken.

Mit freundlichen Grüßen,



Prof. Dr. Dieter Glebe

Verwendete Literatur

Davis GL, Hoofnagle JH, Waggoner JG. Spontaneous reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. **1984** Feb;86(2):230-5. PMID: 6690350

McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med*. **2001** Nov 6;135(9):759-68. PMID: 11694101

Nayagam S, Conteh L, Sicuri E, Shimakawa Y, Suso P, Tamba S, Njie R, Njai H, Lemoine M, Hallett TB, Thursz M. Cost-effectiveness of community-based screening and treatment for chronic hepatitis B in The Gambia: an economic modelling analysis. *Lancet Glob Health*. **2016** Aug;4(8):e568-78. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30101-2. PMID: 2744378

Anlage:

Verwendete Literatur

Berichtsplan S16-03

Formblatt schriftliche Stellungnahme

Formblatt IK Anhörung 11-2016e

A.1.3 – Gilead Sciences GmbH

Autoren:

- Kandlbinder, Johannes

Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan [S16-03] Screening auf Hepatitis B

I. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

1. Fragestellung

1.1. Konkretisierung der Hepatitis B-Form

In der Fragestellung auf Seite wird als Ziel der vorliegenden Untersuchung „...*die Nutzenbewertung eines Screenings auf Hepatitis B im Vergleich zu keinem Screening hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bei asymptomatischen Personen.*“ aufgeführt. Unklar ist, ob es sich dabei um das Screening für eine akute oder chronische Form der Hepatitis B handelt oder ob beide Formen berücksichtigt werden sollen.

1.2. Konkretisierung der zu berücksichtigenden „Hochrisikogruppen“

Die Konkretisierung des G-BA-Auftrags nennt: „z.B. *Geburt in bzw. Herkunft aus „Risikoland“, sexuelle Kontakte, Tätowierungen, Drogenabhängigkeit*“ als relevante Hochrisikogruppen [1].

Der vorläufige IQWiG-Berichtsplan nennt in der Fragestellung (Seite 3) hingegen lediglich diejenigen Risikogruppen, die in der Untersuchung nicht primär betrachtet werden („...*die ohnehin bereits regelhaft auf eine HBV-Infektion getestet werden*“). Hier ist allerdings unklar, um welche Gruppen es sich konkret handelt („*zum Beispiel medizinisches Fachpersonal*“).

Deshalb schlägt Gilead vor, diese Gruppen im Abschnitt 1 (Hintergrund) entsprechend darzustellen.

Aus dem vorläufigen Berichtsplan geht ebenfalls nicht hervor, ob es sich um das Screening von Hochrisikogruppen oder von der Gesamtbevölkerung handelt. Gilead regt, an dies in der Fragestellung zu konkretisieren.

Im Hintergrund (Seite 1) werden als Personen mit „...*einem erhöhten Risiko einer HBV-Infektion (...) vor allem Personen mit injizierendem Drogengebrauch, promiskuitive Hetero- oder Homosexuelle, Tätowierte, Empfänger von Blut oder Blutprodukten und Dialysepatienten*“ genannt.

Die relevanten Hochrisikogruppen, die derzeit in Deutschland nicht regelhaft untersucht werden, sollten in der Fragestellung ebenfalls konkret genannt werden.

Eine klare Differenzierung zwischen der Risikogruppe für HBV-Infektionen und der Risikogruppe für die Chronifizierung einer HBV-Infektion sollte ebenfalls erfolgen, um die Nachvollziehbarkeit in den dargestellten Ergebnissen des Berichts zu gewährleisten. Diese Gruppen sind anders definiert. Ebenfalls wäre eine einheitliche Terminologie (G-BA: „Hochrisikogruppen“, IQWiG: „Risikogruppen“, „erhöhtes Risiko“) wünschenswert.

2. Methoden

2.1. Durchführung der Bewertung der diagnostischen Güte (Seite 5)

Die Formulierung dieses Abschnitts macht nicht eindeutig klar, ob die Bewertung der diagnostischen Güte des Screenings nur dann erfolgt, wenn für die Bewertung der Screeningkette keine bzw. keine ausreichende Evidenz vorliegt: *„Liegen vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette für die Nutzenbewertung nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vor, kann eine Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette erfolgen. Für die Nutzenbewertung werden gesundheitsbezogene Konsequenzen für falsch-positive, richtig-positive, falsch-negative sowie richtig-negative Befunde gegenübergestellt, der Nutzen eines früheren gegenüber eines späteren Therapiebeginns wird erfasst und die diagnostische Güte untersucht.“*

Sollte geplant sein, die Bewertung der diagnostischen Güte nur dann durchzuführen, wenn für die Bewertung der Screeningkette keine ausreichende Evidenz vorliegt, schlägt Gilead vor, die diagnostische Güte in jedem Fall zu bewerten.

Sollte die Bewertung der diagnostischen Güte in jedem Fall geplant sein, schlägt Gilead vor, den Abschnitt entsprechend umzuformulieren, um diesen Punkt verständlicher zu machen.

2.2. Definition der Population (Seiten 5, 7, 9)

Die Auftragskonkretisierung des G-BA sieht vor, dass bei der Ausgestaltung der Fragestellung auf das Screening von Hochrisikogruppen und auf deren Definition in den Studien eingegangen werden soll [1].

Bei der Formulierung der Einschlusskriterien für Studien wird angegeben *„Die Zielpopulation bilden asymptomatische Personen“* beziehungsweise *„Die Zielpopulation bilden Patienten mit einer HBV-Infektion.“* Es ist im vorläufigen Berichtsplan nicht definiert, ob in die Zielpopulation Kinder mit ein- oder ausgeschlossen sind, oder ob sich die Definition der Population nur auf Erwachsene bezieht. Dies ist von besonderer Bedeutung, da für Kinder (insbesondere für Kleinkinder) das Risiko einer Chronifizierung erhöht ist. Gilead schlägt deshalb vor, die Zielpopulation genauer zu definieren und dies auch in die Ein- oder Ausschlusskriterien für Studien zu übernehmen.

Weiterhin ist unklar, ob sowohl Patienten mit akuter als auch chronischer Form einer Hepatitis B eingeschlossen werden sollen. Gilead schlägt vor, dies zu konkretisieren, da sich je nach Krankheitsbild die Anforderungen an das Screening unterscheiden. Das Robert Koch-Institut führt zur Diagnose der akuten HBV-Infektion folgendes aus: *„Die Diagnose einer akuten HBV-Infektion erfolgt serologisch in der Regel über den Nachweis von HBsAg, Anti-HBc (gesamt, falls positiv ergänzend Anti-HBc-IgM) und bei Bedarf HBeAg und Anti-HBe.“* Die Diagnose der chronischen Hepatitis-B dagegen *„...erfordert den Nachweis von HBsAg und Anti-HBc (gesamt) sowie HBV-DNA (quantitativ) und (bei Schwangeren oder vor geplanter Therapie) Anti-HBe/HBeAg.“*[2].

2.3. Konkretisierung des Begriffs „virologisch-serologisches Screening“ (Seite 5)

Als Prüfindervention wird im vorläufigen Berichtsplan angegeben: „*Die zu prüfende Intervention bildet ein virologisch-serologisches Screening auf Hepatitis B.*“. Es bleibt damit unklar, ob es sich dabei sowohl um die Bestimmung von HBsAg und/oder Anti-HBc, als auch um den Nachweis von HBV-DNA handelt, oder ob auch Studien eingeschlossen werden, in denen lediglich eine der beiden Nachweismethoden als Prüfindervention verwendet wurden. Gilead schlägt vor, dieses entsprechend im Abschnitt 4.1.2 und auch in Tabelle 1 zu konkretisieren.

2.4. Patientenrelevante Endpunkte (Seiten 6 und 8)

Im Abschnitt *Patientenrelevante Endpunkte* wird die SVR (sustained virologic response) als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt HCC genannt, aber eine Definition für SVR wird nicht gegeben. Anders als bei HCV gibt es bei HBV keine einheitliche Definition der SVR. Eine kurze orientierende Recherche [3-6] ergab Definitionen von HBV-DNA unter der Nachweisgrenze 24 Wochen nach Behandlungsende, <2.000 IU/ml 24 Wochen nach Behandlungsende und <10.000 IU/ml 1 Jahr nach Behandlungsende. Es wäre wichtig zu wissen, welche Definition das IQWiG verwendet und als Surrogat für die Normalisierung des Risikos für HCC anerkennt.

2.5. Kriterien für den Einschluss von Studien zur Therapievorverlagerung in die Untersuchung (Seiten 7 und 8)

Im Hinblick auf den Einschluss von Studien zur Therapievorverlagerung führt das IQWiG auf Seite 7 zur systematischen Recherche folgendes an: „*Studien mit Randomisierung von Patienten auf einen frühen oder späten Behandlungsbeginn können kaum erwartet werden. Daher werden Studien betrachtet, die im Idealfall Therapieeffekte bei im Screening detektierten HBV-Infizierten mit den Therapieeffekten bei HBV-Infizierten, die nicht über ein Screening erkannt wurden, vergleichen (Therapiestudien mit Subgruppenanalysen bezüglich des Merkmals „Detektion über ein Screening“).*“

Gilead ist der Meinung, dass dennoch eine Suche nach Studien erfolgen sollte, die einen frühen Behandlungsbeginn gegen einen späten Behandlungsbeginn vergleichen. Hierzu würde Gilead vorschlagen, einen entsprechenden separaten Abschnitt im Berichtsplan zu ergänzen, der u. a. eine tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss umfasst.

Des Weiteren ist Gilead der Meinung, dass Prüf- und Vergleichsintervention bei Studien zur Therapievorverlagerung (Abschnitt 4.2.2., Seite 8) früher versus später Behandlungsbeginn sein sollte, und nicht, wie angegeben, „...*Therapie der Hepatitis B nach aktuellem Behandlungsstandard*“ versus „*Therapie der Hepatitis B, die nicht dem aktuellem Behandlungsstandard entspricht, sowie Placebo*“. Darüber hinaus ist die Unterscheidung zwischen aktuellem und nicht aktuellem Behandlungsstandard nicht definiert. Ebenfalls ist es zu bezweifeln, dass eine Therapie nach nicht aktuellem Behandlungsstandard mit einer Placebobehandlung gleichzusetzen ist.

2.6. Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten (Seiten 11 und 12)

Bei Beschreibung der Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten (Seite 11) wird auf die zuvor formulierten Kriterien verwiesen: „Die Kriterien (...) orientieren sich dabei an den Kriterien für den Einschluss von Studien zur Screeningkette und zur Therapievorverlagerung (siehe Abschnitte 4.1 und 4.2) und beziehen sich auf die in den systematischen Übersichten für die Studienelektion verwendeten Einschlusskriterien.“. Als Vergleichsintervention wurde zuvor neben einer Therapie, die nicht dem aktuellen Behandlungsstandard entspricht, Placebo definiert.

Bei den Einschlusskriterien in Tabelle 5 (Seite 12) ist aber nur von einer Therapie nach nicht aktuellem Behandlungsstandard die Rede, die Placebo-Behandlung wird hier nicht mehr aufgeführt.

2.7. Informationsbeschaffung (Seite 13)

Im gesamten vorläufigen Berichtsplan sind die Kriterien für den Einschluss von Studien, nicht aber die entsprechenden Suchstrategien dargelegt. Deshalb regt Gilead an, die Suchstrategien mit aufzuführen, um die Nachvollziehbarkeit des Vorgehens zu erhöhen.

2.8. Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien (Seite 18)

Analysen werden verwendet, sofern weniger als 30% der Patienten fehlen und maximal 15 Prozentpunkte Unterschied zwischen den Armen bestehen. Bei der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wird dies viel strenger gehandhabt, eine Begründung für die Abweichung findet sich nicht.

2.9. Meta-Analysen für vergleichende Interventionsstudien (Seite 19)

Meta-Analysen werden auf Basis des Odds Ratio betrachtet. In der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V verwendet das IQWiG immer das relative Risiko und hat darauf basierend auch die Tabelle zum Ausmaß des Zusatznutzens erstellt.

II. Verweise auf qualitativ angemessene Unterlagen einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität.

Keine Anmerkungen.

Referenzen

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss. Konkretisierung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Bewertung eines Screenings auf Hepatitis B 2016 [Zugriffsdatum: 20.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4013/2016-09-22_IQWiG-Beauftragung_Screening-Hepatitis-B_Konkretisierung.pdf.
- [2] Robert Koch-Institut. Hepatitis B und D. RKI-Ratgeber für Ärzte [Zugriffsdatum: 13.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisB.html#doc2390050bodyText11.
- [3] Gheorghita VI, Caruntu FA, Curescu M, Olaru I, Radu MN, Coltan G, et al. Use of quantitative serum HBsAg for optimization of therapy in chronic hepatitis B patients treated with pegylated interferon alfa-2a: a Romanian cohort study. Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD. 2013;22(1):27-32. Epub 2013/03/30.
- [4] Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. Journal of hepatology. 2008;49(4):634-51.
- [5] Lampertico P, Vigano M, Colombo M. Why do I treat HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with pegylated interferon? Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2013;33 Suppl 1:157-63.
- [6] Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault MP, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. Hepatology. 2009;49(4):1151-7.