

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tenofoviralfenamid (TAF) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 30.03.2017 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Dieses wurde in der Dossierbewertung A17-13 bewertet. Der zugehörige Beschluss wurde vom G-BA befristet, da die vom pU vorgelegten Daten inhaltlich unvollständig waren. Nach Fristablauf hat der pU erneut ein Dossier eingereicht, das dem IQWiG am 28.09.2018 übermittelt wurde. Die Bewertung erfolgt auf Basis des Dossiers des pU.

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von TAF bei chronischer Hepatitis B

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

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

Der pU folgt für alle Fragestellungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Minstdauer von 48 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Fragestellung 1: therapienaive Erwachsene

Studienpool und Studiencharakteristika

In die Nutzenbewertung von TAF bei therapienaiven Erwachsenen werden die Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C eingeschlossen.

Bei den Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C handelt es sich um 4 randomisierte doppelblinde Parallelgruppenstudien mit nahezu identischem Studiendesign. Der Hauptunterschied zwischen den 4 Studien besteht darin, dass die Studien GS 108 und GS 108-C mit Patientinnen und Patienten mit negativem Hepatitis-B-e-Antigen (HBeAg)-Status durchgeführt wurden, während die Studien GS 110 und GS 110-C ausschließlich Patientinnen und Patienten mit positivem HBeAg-Status eingeschlossen haben. Bei den Studien GS 108-C und GS 110-C handelt es sich jeweils um zusätzliche Kohorten der jeweiligen Hauptstudien, die erst nach Beginn der Hauptstudien zusätzlich geplant wurden und ausschließlich Patientinnen und Patienten in China eingeschlossen haben. Ansonsten waren die Einschlusskriterien in allen 4 Studien nahezu dieselben. Es wurden in alle 4 Studien erwachsene Patientinnen und Patienten mit dokumentierter chronischer Hepatitis-B-Infektion eingeschlossen (z. B. Hepatitis-B-s-Antigen[HBsAg]-positiv für mehr als 6 Monate).

In die 4 Studien wurden insgesamt 1637 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit TAF (N = 1095) oder mit Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) (N = 542) zugeteilt. Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen gemäß den Anforderungen in den jeweiligen Fachinformationen.

Primärer Endpunkt aller 4 Studien war das virologische Ansprechen. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, das Auftreten hepatozellulärer Karzinome und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Relevante Teilpopulation

Für die vorliegende Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene) ist für alle 4 Studien jeweils die Teilpopulation der 1090 therapienaiven Erwachsenen ohne jegliche Vorbehandlung relevant (TAF: N = 727; TDF: N = 363). Der pU hat hierzu entsprechende Auswertungen im Dossier vorgelegt.

Datenschnitte

Für die Nutzenbewertung bei therapienaiven Erwachsenen werden für alle 4 Studien Daten zum Datenschnitt nach 96 Wochen herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Studienebene) wird für alle 4 Studien (GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C) als niedrig eingestuft. Ebenso werden die Ergebnisse zu allen Endpunkten als potenziell niedrig verzerrt bewertet.

Ergebnisse

Mortalität

- Gesamtmortalität

Es trat kein Todesfall in den 4 Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von TAF im Vergleich zu Tenofovirdisoproxil, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

- hepatozelluläres Karzinom

Beim Endpunkt hepatozelluläres Karzinom traten in den 4 Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C nur wenige Ereignisse auf: in den TAF-Armen 3 (0,4 %) und in den TDF-Armen 5 (1,4 %). In der Metaanalyse der 4 Studien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von TAF im Vergleich zu Tenofovirdisoproxil, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Leberzirrhose

Für den Endpunkt Leberzirrhose liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von TAF im Vergleich zu Tenofovirdisoproxil, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C wurden keine Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von TAF im Vergleich zu Tenofovirdisoproxil, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- SUEs, schwere UEs (GSI-Skala Grad 3 bis 4) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (GSI-Skala Grad 3 bis 4) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils in der Metaanalyse der 4 Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von TAF im Vergleich zu Tenofovirdisoproxil, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

- Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Knochenfrakturen

Für die spezifischen UEs Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Knochenfrakturen zeigt sich jeweils in der Metaanalyse der 4 Studien GS 108, GS 108-C, GS 110 und GS 110-C kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von TAF im

Vergleich zu Tenofoviridisoproxil, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

- weitere spezifische UEs

Für die vorliegende Bewertung wurden keine weiteren spezifischen UEs identifiziert, aus denen sich ein höherer oder geringerer Schaden von TAF ableiten lässt. Daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von TAF im Vergleich zu Tenofoviridisoproxil, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Ergebnisse der Nutzenbewertung aus Subgruppen

Es ergeben sich hinsichtlich der eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte keine relevanten Subgruppenergebnisse.

Fragestellungen 2, 3 und 4: therapieerfahrene Erwachsene sowie therapienaive und therapieerfahrene Jugendliche

Zur Bewertung des Zusatznutzens von TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei therapieerfahrenen Erwachsenen sowie therapienaiven und therapieerfahrenen Jugendlichen mit chronischer Hepatitis B liegen keine relevanten Daten vor. Es gibt daher für die Fragestellungen 2, 3 und 4 (therapieerfahrene Erwachsene sowie therapienaive und therapieerfahrene Jugendliche) keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Für therapienaive Erwachsene mit chronischer Hepatitis B ergeben sich weder positive noch negative Effekte. Damit ergibt sich für diese Patientengruppe kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von TAF gegenüber Tenofoviridisoproxil, ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Für alle anderen Fragestellungen (therapieerfahrene Erwachsene sowie therapieerfahrene und therapienaive Jugendliche) liegen keine relevanten Daten vor. Für diese Patientinnen und Patienten ergibt sich ebenfalls kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von TAF.

Tabelle 3: TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens bei chronischer Hepatitis B

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

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.