

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellungen

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von TAF

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

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

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

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

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

Ergebnisse

Fragestellung 1: therapienaive Erwachsene

Studienpool und Studiencharakteristika

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

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

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

Inhaltlich unvollständige Datenlage

Berichterstattung zu spezifischen UE in Modul 4 A selektiv

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

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

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

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

Zusatznutzenpostulat des pU wegen „verbesserten Verträglichkeitsprofils“ nicht haltbar

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

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

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

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

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

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

Fragestellung 2: therapieerfahrene Erwachsene

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

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

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

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

Zusammenfassung

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

Fragestellung 3: therapienaive Jugendliche

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

Fragestellung 4: therapieerfahrene Jugendliche

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.