

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tenofoviralfenamid (Neubewertung nach Fristablauf)**

Vom 22. März 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. März 2019 (BAnz AT 17.04.2019 B3), wie folgt zu ändern:

### **I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

1. Die Angaben zu Tenofoviralfenamid in der Fassung des Beschlusses vom 21. September 2017 (BAnz AT 26.10.2017 B2) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tenofoviralfenamid wie folgt ergänzt:

## Tenofovirafenamid

Beschluss vom: 22. März 2019

In Kraft getreten am: 22. März 2019

BAnz AT TT. MM.JJJJ Bx

### Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 09.01.2017):

Vemlidy wird bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zur Behandlung chronischer Hepatitis B angewendet (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1).

### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) therapienaive erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

(Peg-)Interferon alfa oder Tenofoviridisoproxil oder Entecavir

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tenofovirafenamid gegenüber Tenofoviridisoproxil:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) therapieerfahrene erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Eine patientenindividuelle Therapie, unter Auswahl von (Peg-)Interferon alfa, Tenofoviridisoproxil, Entecavir, Adefovirdipivoxil, Lamivudin und Telbivudin, 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.

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tenofovirafenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) therapienaive jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Hepatitis B

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Tenofoviridisoproxil oder Entecavir

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tenofovirafenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) therapieerfahrene jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Hepatitis B

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Tenofoviridisoproxil

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tenofovirafenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

a) therapienaive erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B

Ergebnisse der Studien GS108, GS108-C, GS110 und GS110-C und der Meta-Analyse (Datenschnitt zu Woche 96):

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	TAF		TDF		TAF vs. TDF
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität					
GS 108	209	0 (0)	99	0 (0)	n. b.
GS 108-C	53	0 (0)	26	0 (0)	n. b.
GS 110	393	0 (0)	204	0 (0)	n. b.
GS 110-C	72	0 (0)	32	0 (0)	n. b.
Gesamt					n. b.
<b>Morbidität</b>					
hepatozelluläres Karzinom (SUE)					
GS 108	209	2 (1,0)	99	3 (3,0)	0,32 [0,05; 1,86]; 0,203
GS 108-C	53	0 (0)	26	0 (0)	n. b.
GS 110	393	1 (0,3)	204	2 (1,0)	0,26 [0,02; 2,85]; 0,270
GS 110-C	72	0 (0)	32	0 (0)	n. b.
Gesamt <sup>a</sup>					0,29 [0,07; 1,22]; 0,092
Leberzirrhose					
GS 108	keine verwertbaren Daten				
GS 108-C					
GS 110					
GS 110-C					
virologisches Ansprechen (HBV-DNA < 29 IE/ml) <sup>b</sup> (ergänzend dargestellt)					
GS 108	209	188 (90,0)	99	91 (91,9)	0,98 [0,91; 1,05]; 0,566
GS 108-C	53	49 (92,5)	26	23 (88,5)	1,05 [0,89; 1,22]; 0,586
GS 110	393	289 (73,5)	204	154 (75,5)	0,97 [0,88; 1,07]; 0,601
GS 110-C	72	56 (77,8)	32	27 (84,4)	0,92 [0,76; 1,12]; 0,410
Gesamt <sup>a</sup>					0,98 [0,92; 1,04]; 0,427
HBeAg-Serokonversion <sup>b,c</sup> (ergänzend dargestellt)					
GS 108	Endpunkt nicht erhoben <sup>d</sup>				
GS 108-C	Endpunkt nicht erhoben <sup>d</sup>				
GS 110	380	71 (18,7)	199	26 (13,1)	1,43 [0,94; 2,17]; 0,091
GS 110-C	70	10 (14,3)	32	4 (12,5)	1,14 [0,39; 3,37]; 0,809
Gesamt <sup>a</sup>					1,39 [0,94; 2,05]; 0,096

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-64).

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	TAF		TDF		TAF vs. TDF
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
HBsAg-Serokonversion <sup>b,e</sup> (ergänzend dargestellt)					
GS 108	206	1 (0,5)	97	0 (0)	1,42 [0,06; 34,55]; 0,829
GS 108-C	53	0 (0)	26	0 (0)	n. b.
GS 110	390	5 (1,3)	201	0 (0)	5,68 [0,32; 102,26]; 0,239
GS 110-C	72	1 (1,4)	32	0 (0)	1,36 [0,06; 32,42]; 0,851
Gesamt <sup>a</sup>					2,79 [0,50; 15,53]; 0,243
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den eingeschlossenen Studien nicht untersucht					
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE					
GS 108	209	170 (81,3)	99	75 (75,8)	–
GS 108-C	53	46 (86,8)	26	26 (100)	–
GS 110	393	292 (74,3)	204	149 (73,0)	–
GS 110-C	72	60 (83,3)	32	28 (87,5)	–
SUE					
GS 108	209	19 (9,1)	99	10 (10,1)	0,90 [0,43; 1,86]; 0,777
GS 108-C	53	1 (1,9)	26	6 (23,1)	0,08 [0,01; 0,64]; 0,017
GS 110	393	20 (5,1)	204	8 (3,9)	1,30 [0,58; 2,89]; 0,524
GS 110-C	72	4 (5,6)	32	1 (3,1)	1,78 [0,21; 15,28]; 0,600
Gesamt <sup>a</sup>					0,86 [0,54; 1,39]; 0,548
schwere UE (Grad 3 bis 4) <sup>f</sup>					
GS 108	209	12 (5,7)	99	5 (5,1)	1,14 [0,41; 3,14]; 0,805
GS 108-C	53	2 (3,8)	26	1 (3,8)	0,98 [0,09; 10,33]; 0,987
GS 110	393	22 (5,6)	204	10 (4,9)	1,14 [0,55; 2,37]; 0,721
GS 110-C	72	4 (5,6)	32	2 (6,3)	0,89 [0,17; 4,61]; 0,888
Gesamt <sup>a</sup>					1,10 [0,64; 1,89]; 0,724
Abbruch wegen UE					
GS 108	209	4 (1,9)	99	1 (1,0)	1,89 [0,21; 16,73]; 0,565
GS 108-C	53	0 (0)	26	1 (3,8)	0,17 [0,01; 3,96]; 0,268
GS 110	393	3 (0,8)	204	3 (1,5)	0,52 [0,11; 2,55]; 0,419
GS 110-C	72	0 (0)	32	0 (0)	n. b.
Gesamt <sup>a</sup>					0,68 [0,23; 2,04]; 0,489
<b>Spezifische UE</b>					
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) <sup>g</sup>					
GS 108	209	10 (4,8)	99	7 (7,1)	0,68 [0,27; 1,73]; 0,413
GS 108-C	53	3 (5,7)	26	3 (11,5)	0,49 [0,11; 2,27]; 0,362
GS 110	393	17 (4,3)	204	6 (2,9)	1,47 [0,59; 3,67]; 0,409
GS 110-C	72	3 (4,2)	32	2 (6,3)	0,67 [0,12; 3,80]; 0,648
Gesamt <sup>a</sup>					0,90 [0,52; 1,58]; 0,722

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	TAF		TDF		TAF vs. TDF
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Knochenfrakturen (SMQ und HLGT)					
GS 108	209	3 (1,4)	99	3 (3,0)	0,47 [0,10; 2,31]; 0,355
GS 108-C	53	0 (0)	26	0 (0)	n. b.
GS 110	393	3 (0,8)	204	2 (1,0)	0,78 [0,13; 4,62]; 0,783
GS 110-C	72	0 (0)	32	0 (0)	n. b.
Gesamt <sup>a</sup>					0,59 [0,18; 1,92]; 0,384

a: Berechnung des IQWiG; Metaanalyse mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel.  
b: Ersetzungsstrategie Missing = Failure.  
c: HBeAg-Serokonversion definiert durch den pharmazeutischen Unternehmer als HBeAg-Verlust und Änderung des anti-HBs-Status von negativ/fehlend bei Studienbeginn zu positiv bei einer Studienvisite.  
d: In die Studien GS108 und GS108-C wurden nur Patientinnen und Patienten mit negativem HBeAg-Status zu Screening eingeschlossen.  
e: HBsAg-Serokonversion definiert durch den pU als HBsAg-Verlust und Änderung des anti-HBs-Status von negativ/fehlend bei Studienbeginn zu positiv bei einer Studienvisite.  
f: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“  
g: Nierenversagen oder proximale Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom) trat bei keinem der therapienaiven Erwachsenen in den eingeschlossenen Studien auf. In Studie GS110-C gab es im TDF-Arm 1 UE Nierentubuluserkrankung (PT, Grad 1).

anti-HBe: Hepatitis-B-e-Antikörper; anti-HBs: Hepatitis-B-s-Antikörper; DNA: Desoxyribonukleinsäure; HBeAg: Hepatitis-B-e-Antigen; HBsAg: Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofovidisoproxilfumarat; vs.: versus

b) therapieerfahrene erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B

Es liegen keine geeigneten Daten vor.

c) therapienaive jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Hepatitis B

Es liegen keine Daten vor.

d) therapieerfahrene jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Hepatitis B

Es liegen keine Daten vor.

**2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

a) therapienaive erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B

ca. 6 500 – 20 500 Patienten

b) therapieerfahrene erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B

ca. 5 500 – 16 500 Patienten

c) therapienaive jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Hepatitis B

ca. 200 – 600 Patienten

d) therapieerfahrene jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Hepatitis B

ca. 200 – 500 Patienten

**3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Vemlidy® (Wirkstoff: Tenofoviralfenamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Februar 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vemlidy-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vemlidy-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tenofoviralfenamid soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronischer Hepatitis B erfahrene Ärzte erfolgen.

**4. Therapiekosten****Jahrestherapiekosten:**a) therapieernaive erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Tenofoviralfenamid	3 843,17 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Entecavir	769,99 € – 916,52 €
Interferon alfa-2a	3 801,13 € – 7 729,19 €
Interferon alfa-2b	4 010,60 € – 10 998,20 €
Peginterferon alfa-2a	12 381,40 €
Tenofoviridisoproxil	535,78 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.03.2019)

b) therapieerfahrene erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Tenofoviralfenamid	3 843,17 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Entecavir	769,99 € – 916,52 €
Interferon alfa-2a	3 801,13 € – 7 729,19 €
Interferon alfa-2b	4 010,60 € – 10 998,20 €
Peginterferon alfa-2a	12 381,40 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Tenofoviridisoproxil	535,78 €
Adefovirdipivoxil	7 642,98 €
Lamivudin	938,01 €
Telbivudin	5 637,09 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.03.2019)

c) therapienaive jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Hepatitis B

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Tenofoviralenamid	3 843,17 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Entecavir	769,99 €
Tenofoviridisoproxil	535,78 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.03.2019)

d) therapieerfahrene jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Hepatitis B

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Tenofoviralenamid	3 843,17 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Tenofoviridisoproxil	535,78 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.03.2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 22. März 2019 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken