

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tenofoviralfenamid (Vemlidy[®])

Gilead Sciences GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 27.09.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Gegenüberstellung von Zusatznutzen und geringerem Nutzen von TAF im Vergleich zur zVT (TDF) bei therapie-naiven erwachsenen Patienten mit CHB-Infektion	15
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	24
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	25
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AASLD	American Association for the Study of Liver Disease
ALT	Alaninaminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
cccDNA	Covalently closed circular DNA
CHB	Chronische Hepatitis B
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CPD	Child-Pugh-Turcotte-Score
CrCl	Kreatinin-Clearance
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie (Dual Energy X-Ray Absorptiometry)
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
eGFR _{CG}	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault (Kreatinin-Clearance)
eGFR _{CKD-EPI Cr}	Kreatinin-basierte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)
ETV	Entecavir
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBeAg	Hepatitis-B-e-Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLT	High Level Term
IFN	Interferon
IU	Internationale Einheit (International Unit)
MD	Mittelwertdifferenz
NA	Nukleos(t)id-Analogon
PEG	Polyethylenglykol
P-gp	P-Glykoprotein-Induktoren
POR	Peto Odds Ratio

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PT	Preferred Term
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat)
TFV	Tenofovir
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZN	Zusatznutzen
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Gilead Sciences GmbH
Anschrift:	Fraunhoferstraße 17 82152 Martinsried

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Johannes Kandlbinder
Position:	Senior Director Market Access & Reimbursement
Adresse:	Fraunhoferstraße 17 82152 Martinsried
Telefon:	+49 (0) 89 899890 80
Fax:	+49 (0) 89 899890 90
E-Mail:	<u>Johannes.Kandlbinder@Gilead.com</u>

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Gilead Sciences International Ltd., UK
Anschrift:	Cambridge CB21 6GT Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tenofoviralfenamid
Handelsname:	Vemlidy®
ATC-Code:	J05AF13
ATC-Code=Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Vemlidy® enthält den neuen Wirkstoff Tenofoviralfenamid (TAF) aus der Klasse der Nukleos(t)id-Analoga (NA).

Nach intrazellulärer Phosphorylierung verhindern NA die Virusreplikation durch Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Kettenabbruch. Wie Tenofoviridisoproxil (TDF) ist TAF ein Prodrug der intrazellulär wirksamen Substanz Tenofovir (TFV), weist jedoch gegenüber TDF deutliche Vorteile auf: TDF wird bereits im Plasma hydrolysiert, und das entstehende freie TFV wird auch in renale Tubuluszellen aufgenommen. TAF hingegen wird erst in den Zielzellen, den Hepatozyten, in TFV umgewandelt. Da TAF selbst nicht aktiv in die Tubuluszellen transportiert wird, sind renale Nebenwirkungen wie unter TDF unter TAF bei mindestens gleicher Wirksamkeit kaum zu erwarten. Zudem ermöglicht die Formulierung von TAF eine deutlich niedrigere Dosierung mit entsprechend geringerer Substanzexposition. Dies ist ein deutlicher Vorteil für Patienten mit einer jahre- oder lebenslang behandlungsbedürftigen chronischen Hepatitis B (CHB).

Zur Behandlung von Patienten mit CHB sind Interferone (IFN), an Polyethylenglykol (PEG) gekoppeltes IFN (PEG-IFN), sowie NA wie Entecavir (ETV), TDF, Lamivudin, Telbivudin oder Adefovir zugelassen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(PEG-)IFN wirkt durch unspezifische Stimulation von Abwehrzellen des Immunsystems, Hemmung der viralen Transkription bzw. Replikation sowie Degradation der covalently closed circular DNA (cccDNA).

ETV hemmt kompetitiv drei wichtige Funktionen der viralen Polymerase: Primer-Bildung, reverse Transkription und Positivstrang-Synthese. Die übrigen NA hemmen die virale Polymerase durch Einbau in die Virus-DNA und den daraus resultierenden vorzeitigen DNA-Kettenabbruch.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Vemlidy wird bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zur Behandlung chronischer Hepatitis B angewendet (siehe Abschnitt 5.1).	09. Januar 2017 ^b	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Nach Erstbewertung mit der Vorgangsnummer 2017-04-01-D-280 wurde die Geltungsdauer des Beschlusses durch den G-BA bis zum 1. Oktober 2018 befristet. Hiermit wird erneut ein Dossier zur Nutzenbewertung eingereicht.</p> <p>Im Folgenden werden relevante Auszüge aus dem Abschnitt 5.1 der Fachinformation aufgeführt:</p> <p><i>Klinische Daten</i></p> <p>Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vemlidy bei Patienten mit chronischer Hepatitis B basieren auf 48- und 96-Wochen Daten aus zwei randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Studien – GS-US-320-0108 („Studie 108“) und GS-US-320-0110 („Studie 110“). Die Sicherheit von Vemlidy wird zusätzlich durch die gepoolten Daten von Patienten in den Studien 108 und 110 nachgewiesen, die von Woche 96 bis Woche 120 weiterhin die verblindete Behandlung erhielten, sowie zusätzlich von den Patienten aus der offenen Phase der Studien 108 und 110 von Woche 96 bis Woche 120 (N=361 erhielten weiterhin Vemlidy; N=180 stellten in Woche 96 von Tenofoviridisoproxilfumarat auf Vemlidy um).</p> <p>In Studie 108 wurden HBeAg-negative therapienaive und vorbehandelte Patienten mit kompensierter Leberfunktion in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert und mit Vemlidy (25 mg, N=285) einmal täglich oder mit Tenofoviridisoproxilfumarat (300 mg, N=140) einmal täglich behandelt. Das Durchschnittsalter lag bei 46 Jahren, 61% waren männlich, 72% waren asiatischer Herkunft, 25% waren Weiße und 2% (8 Patienten) waren Farbige; 24%, 38% bzw. 31% hatten den HBV-Genotyp B, C oder D. 21% waren vorbehandelt (vorherige Behandlung mit oralen antiviralen Arzneimitteln, einschließlich Entecavir (N=41), Lamivudin (N=42), Tenofoviridisoproxilfumarat (N=21) oder Sonstige (N=18)). Zur Baseline lag die mittlere Plasma-HBV-DNA bei 5,8 log₁₀ I.E./ml, die mittlere Serum-ALT bei 94 U/l und 9% der Patienten wiesen laut Anamnese eine Zirrhose auf.</p> <p>In Studie 110 wurden HBeAg-positive therapienaive und vorbehandelte Patienten mit kompensierter Leberfunktion in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert und mit Vemlidy (25 mg, N=581) einmal täglich oder mit Tenofoviridisoproxilfumarat (300 mg, N=292) einmal täglich behandelt. Das Durchschnittsalter lag bei 38 Jahren, 64% waren männlich, 82% waren asiatischer Herkunft, 17% waren Weiße und <1% (5 Patienten) waren Farbige. 17%, 52% bzw. 23% hatten den HBV-Genotyp B, C oder D. 26% waren vorbehandelt (vorherige Behandlung mit oralen antiviralen Arzneimitteln, einschließlich Adefovir (N=42), Entecavir (N=117), Lamivudin (N=84), Telbivudin (N=25), Tenofoviridisoproxilfumarat (N=70) oder Sonstige (N=17)). Zur Baseline lag die mittlere Plasma-HBV-DNA bei 7,6 log₁₀ I.E./ml, die mittlere Serum-ALT bei 120 U/l und 7% der Patienten wiesen laut Anamnese eine Zirrhose auf.</p> <p>In beiden Studien war der primäre Endpunkt zur Wirksamkeit der Anteil Patienten mit Plasma-HBV-DNA-Werten unter 29 I.E./ml in Woche 48. Mit dem Erreichen einer HBV-DNA unter 29 I.E./ml war Vemlidy Tenofoviridisoproxilfumarat nicht unterlegen.</p> <p>Die Behandlungsergebnisse von Studie 108 und Studie 110 bis Woche 48 sind in Tabelle 3 und 4 der Fachinformation aufgeführt.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erfahrung aus Studie 108 und Studie 110 über 48 Wochen hinaus

Bis Woche 96 blieben die Virussuppression und das biochemische und serologische Ansprechen unter fortgeführter Behandlung mit Tenofovirafenamid konstant (siehe Tabelle 5 der Fachinformation).

Veränderungen der Werte der Knochendichtemessung

In beiden Studien ging Tenofovirafenamid mit einem geringeren mittleren prozentualen Rückgang der Knochendichte (gemessen mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie [DXA] an der Hüfte und der Lendenwirbelsäule) als Tenofoviridisoproxilfumarat nach 96 Behandlungswochen einher.

Bei den Patienten, die über Woche 96 hinaus weiterhin die verblindete Behandlung erhielten, war die mittlere prozentuale Veränderung in der Knochendichte in jeder Gruppe in Woche 120 ähnlich wie in Woche 96. In der offenen Phase beider Studien betrug die mittlere prozentuale Veränderung in der Knochendichte von Woche 96 bis Woche 120 bei den Patienten, die weiterhin mit Vemlidy behandelt wurden, +0,6% an der Lendenwirbelsäule und 0% an der Hüfte (gesamt), im Vergleich zu +1,7% an der Lendenwirbelsäule und +0,6% an der Hüfte (gesamt) bei den Patienten, die in Woche 96 von Tenofoviridisoproxilfumarat auf Vemlidy umstellten.

Veränderungen der Werte der Nierenfunktion

In beiden Studien ging die Behandlung mit Tenofovirafenamid mit geringeren Veränderungen der renalen Sicherheitsparameter einher (geringere mediane Reduktion der geschätzten CrCl nach Cockcroft-Gault und geringere prozentuale mediane Zunahme des Retinol-bindenden Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin und des Urin-Beta-2-Mikroglobulin/Kreatinin-Quotienten), im Vergleich zu Tenofoviridisoproxilfumarat nach 96 Behandlungswochen (siehe auch Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Bei den Patienten, die über Woche 96 hinaus in den Studien 108 und 110 weiterhin die verblindete Behandlung erhielten, war in jeder Gruppe die Änderung der renalen Laborparameter in Woche 120 ähnlich wie in Woche 96 im Vergleich zur Baseline. In der unverblindeten Phase der Studien 108 und 110 betrug die mittlere (\pm SD) Änderung im Serumkreatinin von Woche 96 bis Woche 120 $-0,002$ ($0,10$) mg/dl bei den Patienten, die weiterhin Vemlidy erhielten, gegenüber $-0,008$ ($0,09$) mg/dl bei den Patienten, die in Woche 96 von Tenofoviridisoproxilfumarat auf Vemlidy umstellten. In der unverblindeten Phase betrug die mediane Änderung der eGFR von Woche 96 bis Woche 120 $-0,6$ ml/min bei den Patienten, die weiterhin mit Vemlidy behandelt wurden, im Vergleich zu $+1,8$ ml/min bei den Patienten, die in Woche 96 von Tenofoviridisoproxilfumarat auf Vemlidy umstellten.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vemlidy eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in Behandlung der chronischen Hepatitis B gewährt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

ALT=Alaninaminotransferase, CrCl=Kreatinin-Clearance, DNA=Desoxyribonukleinsäure, DXA=Dual-Röntgen-Absorptiometrie, eGFR=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, I.E.=Internationale Einheit, SD=Standardabweichung

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<i>Erwachsene Patienten mit CHB</i>	
	Therapienaive erwachsene Patienten	(PEG-)IFN-alfa oder TDF oder ETV
	Therapieerfahrene erwachsene Patienten	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
	<i>Jugendliche Patienten (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit CHB</i>	
	Therapienaive jugendliche Patienten	TDF oder ETV
	Therapieerfahrene jugendliche Patienten	TDF
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CHB=Chronische Hepatitis B, ETV=Entecavir, IFN=Interferon, PEG=Polyethylenglykol. TDF=Tenofoviridisoproxil		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Im Beratungsgespräch vom 26. April 2018 (2018-B-016) wurden für die zugelassene Indikation folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) festgelegt:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Therapienaive erwachsene Patienten mit CHB: (PEG-)IFN-alfa oder TDF oder ETV
- Therapieerfahrene erwachsene Patienten mit CHB: Eine 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.
- Therapienaive jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit CHB: TDF oder ETV
- Therapieerfahrene jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit CHB: TDF

Den vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zVT für die therapienaive und therapieerfahrene, erwachsene und jugendliche Teilpopulation wird gefolgt. Gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet werden die jugendlichen Teilpopulationen begrenzt auf Patienten ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Im Folgenden werden die als fazitrelevant eingestuft Ergebnisse für therapienaive erwachsene Patienten dargestellt. Für therapieerfahrene erwachsene Patienten sowie therapienaive und therapieerfahrene jugendliche Patienten (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) liegen keine nutzenbewertungsrelevanten Studien vor, sodass für diese Teilpopulationen keine Zusatznutzenaussage getroffen werden kann (Details siehe Modul 4A).

Tabelle 1-8: Gegenüberstellung von Zusatznutzen und geringerem Nutzen von TAF im Vergleich zur zVT (TDF) bei therapienaiven erwachsenen Patienten mit CHB-Infektion

Zusatznutzen durch TAF im Vergleich zur zVT	Geringerer Nutzen durch TAF im Vergleich zur zVT
Wirksamkeit	
<ul style="list-style-type: none"> Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD) <u>Gesamt:</u> Beleg für einen beträchtlichen ZN RR: 1,35 [1,18; 1,55], p<0,0001 	
Unerwünschte Ereignisse	
<ul style="list-style-type: none"> Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT, häufige UE) <u>HBV-DNA zu Baseline $\geq 10^7$ IU/mL:</u> Beleg für einen beträchtlichen ZN POR: 0,11 [0,02; 0,52], p=0,0053 Cholezystitis (PT, häufige UE) <u>Gesamt:</u> Beleg für einen beträchtlichen ZN POR: 0,12 [0,02; 0,78], p=0,0260 Appetit vermindert (PT, häufige UE) <u>HBeAg-Status zu Baseline: negativ:</u> Beleg für einen beträchtlichen ZN POR: 0,08 [0,02; 0,34], p=0,0008 	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzen durch TAF im Vergleich zur zVT	Geringerer Nutzen durch TAF im Vergleich zur zVT
<ul style="list-style-type: none"> • Cholezystitis (PT, häufige SUE) <u>Gesamt:</u> Hinweis auf einen geringen ZN POR: 0,05 [0,00; 0,90], p=0,0421 • Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, häufige SUE) <u>HBeAg-Status zu Baseline: negativ:</u> Beleg für einen beträchtlichen ZN POR: 0,23 [0,06; 0,83], p=0,0248 • Nierenerkrankungen <u>Gesamt:</u> Hinweis auf einen geringen ZN <i>Veränderung eGFR_{CG}</i> MD: 4,29 [2,58; 6,01], p<0,0001 <i>Veränderung eGFR_{CKD-EPI Cr}</i> MD: 1,63 [0,52; 2,74], p<0,0001 • Veränderungen der Knochendichte/Frakturen^a <u>HBeAg-Status zu Baseline: negativ:</u> Hinweis auf einen geringen ZN <u>HBeAg-Status zu Baseline: positiv:</u> Beleg für einen beträchtlichen ZN <i>Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte</i> MD: 2,18 [1,39; 2,96], p<0,0001 SMD: 0,73 [0,40; 1,06] <i>Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule</i> MD: 1,89 [1,34; 2,44], p<0,0001 SMD: 0,49 [0,35; 0,63] <i>Osteopenie (PT)</i> POR: 0,10 [0,02; 0,53], p=0,0074 • Lebererkrankungen <u>HBeAg-Status zu Baseline: positiv:</u> Beleg für einen beträchtlichen ZN <i>Hepatische Fibrose und Zirrhose (HLT)</i> POR: 0,05 [0,01; 0,32], p=0,0016 	
<p>a: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des ZN für die beiden Subgruppen ergeben sich aus signifikanten Unterschieden zugunsten von TAF hinsichtlich Prozentuale Veränderung Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule für die Gesamtpopulation in Kombination mit einem signifikanten Unterschied zugunsten von TAF hinsichtlich Osteopenie (PT) für HBeAg-positive Patienten.</p> <p>AASLD=American Association for the Study of Liver Disease, ALT=Alaninaminotransferase, DNA=Desoxyribonukleinsäure, eGFR_{CG}=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault, eGFR_{CKD-EPI Cr}=Kreatinin-basierte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, HLT=High Level Term, IU=Internationale Einheit, MD=Mittelwertdifferenz, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RR=Relatives Risiko, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, SOC=Systemorganklasse, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TAF=Tenofoviralfenamid, UE=Unerwünschtes Ereignis, ZN=Zusatznutzen, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit CHB		
		Therapienaive erwachsene Patienten	Ja
		Therapieerfahrene erwachsene Patienten	Nein ^c
	Jugendliche Patienten (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit CHB		
		Therapienaive jugendliche Patienten	Nein ^d
		Therapieerfahrene jugendliche Patienten	Nein ^d
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: Die identifizierten Studien waren nicht für die Zusatznutzenableitung geeignet. d: Es wurden keine Studien für die Zusatznutzenableitung identifiziert. CHB=Chronische Hepatitis B			

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Therapienaive Erwachsene

In der Gesamtschau erweist sich eine Therapie mit TAF als wirksam und sehr gut verträglich. Es zeigen sich in der Teilpopulation der therapienaiven Patienten durch den Vergleich mit der zVT TDF ausschließlich Vorteile für TAF – sowohl im Hinblick auf die Wirksamkeit als auch hinsichtlich des Verträglichkeitsprofils. Mit TAF wird eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens insbesondere in Hinblick auf das verbesserte

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verträglichkeitsprofil gegenüber TDF erreicht. Signifikante und relevante Unterschiede zuungunsten von TAF gegenüber TDF zeigen sich dabei nicht. Vor dem Hintergrund einer jahre- oder lebenslangen Therapie bei unter Umständen renal und ossär per se kompromittierten CHB-Patienten die zudem ein erhöhtes Risiko für Hepatische Fibrose und Zirrhose aufweisen, stellt das verbesserte Verträglichkeitsprofil einen großen Fortschritt in der antiviralen Therapie der CHB dar.

Im Detail zeigt sich für Biochemisches Ansprechen (Alaninaminotransferase [ALT]-Normalisierung anhand der Kriterien der American Association for the Study of Liver Disease [AASLD]) ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Gesamtpopulation. Hinsichtlich häufiger unerwünschter Ereignisse (UE) zeigt sich bei Cholezystitis (Preferred Term [PT]) ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Gesamtpopulation, dies spiegelt sich ebenfalls in den häufigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) wider: Hier zeigt sich ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen in der Gesamtpopulation. Ein weiterer Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen kann hinsichtlich häufiger UE bei Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT) für die Subgruppe der Patienten mit Hepatitis-B-Virus (HBV)-DNA zu Baseline $\geq 10^7$ IU/mL gezeigt werden. Des Weiteren besteht bei Appetit vermindert (PT) ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Subgruppe der Hepatitis-B-e-Antigen (HBeAg)-negativen Patienten. In der Kategorie der häufigen SUE kann zudem für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Systemorganklasse [SOC]) ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Subgruppe der HBeAg-negativen Patienten gezeigt werden. Für die Gesamtpopulation besteht zudem ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Nierenerkrankungen. Für Veränderungen der Knochendichte/Frakturen in der Subgruppe der HBeAg-negativen zeigt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und in der Subgruppe der HBeAg-positiven Patienten ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. In der Subgruppe der HBeAg-positiven Patienten besteht ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Lebererkrankungen. Dieser zeigt sich im High Level Term (HLT) Hepatische Fibrose und Zirrhose; beide Erkrankungen stellen in der Indikation CHB überaus wichtige klinische Endpunkte dar.

Hinsichtlich einem der wichtigsten Ziele der antiviralen Therapie, der Verhinderung des Fortschreitens der Erkrankung durch dauerhafte Suppression der HBV-DNA sowie der damit einhergehenden Alaninaminotransferase (ALT)-Normalisierung (Virologisches bzw. Biochemisches Ansprechen), weist TAF gegenüber der zVT eine vergleichbare, bzw. sogar verbesserte Wirksamkeit auf und stellt somit eine relevante neue Therapieoption für Patienten mit CHB dar. Im Hinblick auf das Nebenwirkungsprofil zeigen sich Vorteile bei häufigen UE und häufigen SUE, sowie Vorteile in den Kategorien Nierenerkrankungen, Veränderungen der Knochendichte/Frakturen und Lebererkrankungen. Letztere sind spezifische UE, die für das Krankheitsbild (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.5.4 der vorliegenden Nutzenbewertung), das zu bewertende Arzneimittel bzw. die zVT von besonderer Bedeutung sind. TAF zeigt hier bei vergleichbarer Wirksamkeit deutliche Vorteile gegenüber TDF und stellt somit eine wichtige Therapieoption dar. Auch Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance (CrCl) von ≥ 15 mL/min können TAF ohne Dosisanpassung einnehmen. Hingegen soll TDF bei erwachsenen Patienten mit Nierenfunktionsstörung nur

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eingesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen der Behandlung das mögliche Risiko überwiegt. Lebererkrankungen spielen bei CHB-Patienten eine entscheidende Rolle, da diese Patienten per se ein erhöhtes Risiko für Hepatische Fibrose und Zirrhose aufweisen. Insgesamt erweist sich eine Therapie mit TAF als sehr gut verträglich und es zeigen sich deutliche Vorteile hinsichtlich des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verringerung und relevanten Vermeidung von SUE und UE. TAF weist eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens insbesondere in Hinblick auf das verbesserte Verträglichkeitsprofil gegenüber TDF auf. Vor dem Hintergrund einer jahre- oder lebenslangen Therapie für TAF in der Gesamtpopulation der therapienaiven erwachsenen Population wird insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das grundsätzliche Ziel des Einsatzes von NA zur antiviralen Therapie der CHB ist die Verminderung der infektionsbedingten Morbidität und Mortalität aufgrund der Hemmung der HBV-Replikation und der daraus resultierenden Suppression der Viruslast. Ein weiteres wesentliches Ziel ist die Senkung der Infektiosität des Patienten. Durch die Verzögerung oder Verhinderung der klinischen Manifestationen der CHB kommt es nachweislich zu einer Verlängerung der Lebenserwartung. Dabei sind eine hohe virologische Wirksamkeit sowie eine hohe Resistenzbarriere zur Verhinderung von Resistenzentwicklung und Therapieversagen für den antiviralen Therapieerfolg entscheidend.

TAF wird bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zur Behandlung der CHB angewendet. TAF ist dabei unabhängig vom Behandlungsstatus, also sowohl bei therapie-naiven und therapie-erfahrenen Patienten, zugelassen und kann gemäß Zulassung auch bei Patienten mit vorliegender Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} \geq 15 \text{ mL/min}$ oder bei Hämodialysepatienten mit einer $\text{CrCl} < 15 \text{ mL/min}$) ohne Dosisanpassung verabreicht werden.

Die Zielpopulation für TAF sind somit therapie-naive und therapie-erfahrene Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit CHB.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Sowohl im Hinblick auf die vorbeugende Vermeidung von Nebenwirkungen und Toxizitäten bei jungen Patienten als auch hinsichtlich der Funktionsbeeinträchtigungen und Komorbiditäten bei älter werdenden Patienten besteht großer Bedarf an wirksamen Substanzen mit günstigen Sicherheits-/Verträglichkeitsprofilen – dies insbesondere bei den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

jahre- bzw. lebenslang eingesetzten NA. Besonderer Bedarf besteht darüber hinaus in der Population der jugendlichen Patienten (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), da als Therapiealternativen lediglich das nebenwirkungssträchtige PEG-IFN-alfa-2a (nur für jugendliche Patienten mit HBeAg-positiver CHB) sowie TDF und ETV, letzteres jedoch nur für Nukleosid-naive jugendliche Patienten, zur Verfügung steht.

TAF ist eine TFV-basierte, wichtige Neuentwicklung mit einem speziell im Hinblick auf Niere und Knochen verbesserten Sicherheitsprofil und deutlich reduzierter Substanzexposition für den Patienten und somit eine hochrelevante neue Therapieoption nicht nur für erwachsene Patienten mit CHB, sondern auch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg). Für den Therapieerfolg der NA entscheidend ist u. a. eine hohe Resistenzbarriere. Bisher sind unter TAF im Gegensatz zu den bisher zugelassenen NA – mit Ausnahme von TDF – keine Resistenzen bekannt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Vemlidy [®] wird bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zur Behandlung der CHB angewendet.	Therapienaive Erwachsene: 6.655-21.060 Therapieerfahrene Erwachsene: 5.401-17.092 Therapienaive Jugendliche ^b : 206-651 Therapieerfahrene Jugendliche ^b : 167-529
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg. CHB=Chronische Hepatitis B, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Vemlidy [®] wird bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zur Behandlung der CHB angewendet.	Therapienaive Erwachsene mit CHB	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen	6.655-21.060
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg. CHB=Chronische Hepatitis B, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit CHB			
		Therapienaive Erwachsene	3.866,22 €	25.729.694,10 €- 81.422.593,20 €
		Therapieerfahrene Erwachsene	3.866,22 €	20.881.454,22 €- 66.081.432,24 €
	Jugendliche Patienten (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit CHB			
		Therapienaive Jugendliche	3.866,22 €	796.441,32 €- 2.516.909,22 €
		Therapieerfahrene Jugendliche	3.866,22 €	645.658,74 €- 2.045.230,38 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CHB=Chronische Hepatitis B, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung				

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
48.053.248,38 €- 152.066.165,04 €
GKV=Gesetzliche Krankenversicherung

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Vemlidy [®] wird bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zur Behandlung der CHB angewendet.	Therapienaive Erwachsene mit CHB	3.866,22 €	25.729.694,10 €- 81.422.593,20 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CHB=Chronische Hepatitis B, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
25.729.694,10 €- 81.422.593,20 €
GKV=Gesetzliche Krankenversicherung

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsenen und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit CHB.	Tenofovir-disoproxil	Therapienaive Erwachsene mit CHB	Erstes Jahr: 2.796,95 € + 5,60 € <u>2.802,55 €</u> 2.796,95 € + 6,80 € <u>2.803,75 €</u> <u>Spanne:</u> <u>2.802,55 €-</u> <u>2.803,75 €</u> Folgejahre: 2.796,95 € + 2,40 € <u>2.799,35 €</u> 2.796,95 € + 4,80 € <u>2.801,75 €</u> <u>Spanne:</u> <u>2.799,35 €-</u> <u>2.801,75 €</u>	Erstes Jahr: 18.650.970,25 €- 59.046.975,00 € Folgejahre: 18.629.674,25 €- 59.004.855,00 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro	Jahresthera-piekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
		Entecavir		4.085,45 €- 4.124,09 € ^b	27.188.669,75 €- 86.853.335,40 € ^b
		PEG-Interferon-alfa-2a		12.381,40 € + 119,35 € <u>12.500,75 €^c</u>	83.192.491,25 €- 263.265.795,00 € ^c
		Interferon-alfa-2a		3.735,56 €- 10.055,43 € ^d	24.860.151,80 €- 211.767.355,80 € ^d
		Interferon-alfa-2b		3.625,89 € + 75,13 € <u>3.701,02 €</u> 9.735,68 € + 83,93 € <u>9.819,61 €</u> <u>Spanne:</u> <u>3.701,02 €-</u> <u>9.819,61 €^d</u>	24.630.288,10 €- 206.800.986,60 € ^d
		Tenofovir-disoproxil	Therapieerfahrene Erwachsene mit CHB	Erstes Jahr: 2.796,95 € + 5,60 € <u>2.802,55 €</u> 2.796,95 € + 6,80 € <u>2.803,75 €</u> <u>Spanne:</u> <u>2.802,55 €-</u> <u>2.803,75 €</u> Folgejahre: 2.796,95 € + 2,40 € <u>2.799,35 €</u> 2.796,95 € + 4,80 € <u>2.801,75 €</u> <u>Spanne:</u> <u>2.799,35 €-</u> <u>2.801,75 €</u>	Erstes Jahr: 15.136.572,55 €- 47.921.695,00 € Folgejahre: 15.119.289,35 €- 47.887.511,00 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro	Jahresthera-piekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
		Entecavir		4.085,45 € - 4.124,09 € ^b	22.065.515,45 € - 70.488.946,28 € ^b
		Adefovir		Erstes Jahr: 7.642,98 € + 16,40 € <u>7.659,38 €</u>	Erstes Jahr: 41.368.311,38 € - 130.914.122,96 €
				Folgejahre: 7.642,98 € + 4,80 € <u>7.647,78 €</u>	Folgejahre: 41.305.659,78 € - 130.715.855,76 €
		Telbivudin		5.637,10 €	30.445.977,10 € - 96.349.313,20 €
		Lamivudin		968,86 €	5.232.812,86 € - 16.559.755,12 €
		PEG-Interferon-alfa-2a		12.381,40 € + 119,35 € <u>12.500,75 €^c</u>	67.516.550,75 € - 213.662.819,00 € ^c
		Interferon-alfa-2a		3.735,56 € - 10.055,43 € ^d	20.175.759,56 € - 171.867.409,56 € ^d
		Interferon-alfa-2b		3.625,89 € + 75,13 € <u>3.701,02 €</u>	19.989.209,02 € - 167.836.774,12 € ^d
				9.735,68 € + 83,93 € <u>9.819,61 €</u>	
				<u>Spanne:</u> <u>3.701,02 € -</u> <u>9.819,61 €^d</u>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahres- therapie- kosten pro Patient in Euro	Jahresthera- piekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
		Tenofovir- disoproxil	Therapienaive Jugendliche mit CHB	Erstes Jahr: 2.796,95 € + 5,60 € <u>2.802,55 €</u>	Erstes Jahr: 577.325,30 €- 1.825.241,25 €
				2.796,95 € + 6,80 € <u>2.803,75 €</u>	
				<u>Spanne:</u> <u>2.802,55 €-</u> <u>2.803,75 €</u>	
				Folgejahre: 2.796,95 € + 2,40 € <u>2.799,35 €</u>	Folgejahre: 576.666,10 €- 1.823.939,25 €
				2.796,95 € + 4,80 € <u>2.801,75 €</u>	
				<u>Spanne:</u> <u>2.799,35 €-</u> <u>2.801,75 €</u>	
		Entecavir		4.085,45 € ^e	841.602,70 €- 2.659.627,95 € ^e

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
		Tenofovir-disoproxil	Therapieerfahrene Jugendliche mit CHB	Erstes Jahr: 2.796,95 € + 5,60 € <u>2.802,55 €</u> 2.796,95 € + 6,80 € <u>2.803,75 €</u> <u>Spanne:</u> <u>2.802,55 €-</u> <u>2.803,75 €</u> Folgejahre: 2.796,95 € + 2,40 € <u>2.799,35 €</u> 2.796,95 € + 4,80 € <u>2.801,75 €</u> <u>Spanne:</u> <u>2.799,35 €-</u> <u>2.801,75 €</u>	Erstes Jahr: 468.025,85 €- 1.483.183,75 € Folgejahre: 467.491,45 €- 1.482.125,75 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Entecavir liegt in der Dosierung 0,5 mg und 1 mg vor. Die Dosierungsempfehlung sieht vor, dass Nukleosid-naive Patienten mit kompensierter Lebererkrankung mit 0,5 mg behandelt werden. Lamivudin-refraktäre Patienten und Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung werden mit 1 mg behandelt.</p> <p>c: Berechnet auf eine maximale Behandlungsdauer von 48 Wochen, entsprechend 48 Behandlungen.</p> <p>d: Berechnet auf eine maximale Behandlungsdauer von 4 bis 6 Monaten, entsprechend 52-78 Behandlungen.</p> <p>e: Entecavir ist indiziert zur Behandlung von Nukleosid-naiven jugendlichen Patienten mit einer Dosierung von 0,5 mg.</p> <p>CHB=Chronische Hepatitis B, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, PEG=Polyethylenglykol</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind in Fach- und Gebrauchsinformation sowie Risk-Management-Plan beschrieben. Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung chronischer Hepatitis B hat. Vemlidy Filmtabletten sollten zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Eine gleichzeitige Anwendung von Vemlidy mit bestimmten Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital und Phenytoin), antimykobakteriellen Arzneimitteln (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin) oder Johanniskraut wird nicht empfohlen, da sie P-Glykoprotein-Induktoren (P-gp) sind und so die Plasmakonzentration von Tenofoviralfenamid senken können.

Eine gleichzeitige Anwendung von Vemlidy mit starken P-gp-Inhibitoren (z. B. Itraconazol und Ketoconazol) kann die Plasmakonzentration von Tenofoviralfenamid erhöhen. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

In der Fachinformation sind folgende Warnhinweise aufgeführt:

- HBV-Übertragung
- Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung
- Exazerbation der Hepatitis
- Nierenfunktionsstörung
- Nephrotoxizität
- Patienten mit einer Koinfektion mit HBV und dem Hepatitis-C- oder -D-Virus
- Koinfektion mit Hepatitis B und HIV
- Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln
- Laktoseintoleranz

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine Dosisanpassung von Vemlidy ist bei Erwachsenen oder Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit einer geschätzten CrCl von ≥ 15 mL/min oder bei Hämodialysepatienten mit einer CrCl < 15 mL/min nicht erforderlich.

Bei Patienten ab 65 Jahren ist für TAF keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist für Vemlidy keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vemlidy bei Kindern unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht von < 35 kg ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Vemlidy nicht das Risiko einer Übertragung von HBV auf andere Personen durch sexuellen Kontakt oder kontaminiertes Blut verhindert. Es müssen weiterhin geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Vemlidy bei HBV-infizierten Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung und einem Child-Pugh-Turcotte-Score (CPT) > 9 (d. h. Klasse C) vor.

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von TAF bei Schwangeren vor. Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1000 Schwangerschaftsausgänge) deuten jedoch nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von TDF hin. Falls notwendig kann eine Anwendung von Vemlidy während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Es ist nicht bekannt ob TAF in die Muttermilch übergeht. In tierexperimentellen Studien wurde allerdings gezeigt, dass TFV in die Milch übergeht. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob TFV Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat. Da ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden kann, soll Vemlidy während der Stillzeit nicht angewendet werden.