

Update – Neue Arzneimittel

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu neu zugelassenen Arzneimitteln oder zu neu zugelassenen Indikationen. Ziel ist es, den Ärzten zeitnah Informationen zu diesen Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen, zunächst bei **Markteinführung** sowie nach der **frühen Nutzenbewertung** durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (§ 35a Absatz 1 SGB V). „Neue Arzneimittel“ bei Markteinführung enthält Informationen basierend auf dem Europäischen Öffentlichen Bewertungsbericht (EPAR) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie weiteren bei Markteinführung vorliegenden Daten aus klinischen Studien. Nach Abschluss der frühen Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen des neuen Arzneimittels und seine therapeutische Bedeutung auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG, der Stellungnahme der AkdÄ und des Beschlusses des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung dargestellt („Update – Neue Arzneimittel“).

Tenofoviralfenamid (Vemlidy®) (frühe Nutzenbewertung)

In Kürze

- Mit Tenofoviralfenamid (TAF) wurde ein weiteres Tenofovir-Prodrug zur Behandlung der chronischen Hepatitis B bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zugelassen.
- Das **IQWiG** hielt die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Daten aus zwei Studien für therapienaive oder vorbehandelte Erwachsene für unvollständig und für eine Nutzenbewertung nicht geeignet. Darüber hinaus war die Abgrenzung zwischen therapienaiven und vorbehandelten Patienten widersprüchlich, und die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) zum Teil nicht umgesetzt.
- Für therapienaive oder vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren legte der pU keine Daten vor.
- Der pU beanspruchte einen Zusatznutzen hinsichtlich einer besseren Verträglichkeit von TAF gegenüber der ZVT bezüglich Nieren- und Knochenschäden auf Basis von signifikanten Unterschieden bei den Surrogatendpunkten „Veränderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate“ und „Veränderung der Knochendichte“.
- Die **AkdÄ** hält diese Surrogatendpunkte nicht für geeignet, einen geringeren Schaden von TAF gegenüber der ZVT zu belegen.
- Der **G-BA** beschloss, dass der Zusatznutzen in keiner der Patientengruppen belegt ist.

Die Hepatitis B ist eine akut oder chronisch verlaufende Infektionskrankheit der Leber, die durch Hepatitis-B-Viren (HBV) ausgelöst wird. Die Übertragung erfolgt überwiegend sexuell, durch Kontakt mit kontaminiertem Blut oder Körperflüssigkeiten, durch unsterile Instrumente (u. a. sog. „needle sharing“ beim i.v.-Drogenkonsum) und perinatal. Eine akute HBV-Infektion verläuft bei 80–90 % der Erwachsenen selbstlimitierend unter Bil-

dung von Antikörpern; etwa 70 % dieser selbstlimitierenden Infektionen verlaufen klinisch unbemerkt. Bei etwa 0,5–1 % der nicht geimpften Erwachsenen ist der Verlauf fulminant bis tödlich, in ca. 5–10 % der Fälle chronifiziert die Infektion. Von diesen entwickelt etwa die Hälfte eine chronische Entzündung, deren mögliche Folgen Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom sind (1).

Tenofoviralfenamid (Vemlidy®) ist ein Phosphonamidat-Prodrug von Tenofovir (2'-Desoxyadenosinmonophosphat-Analogon). Der Substanzeintritt in die primären Hepatozyten erfolgt durch passive Diffusion sowie über die hepatischen Aufnahmetransporter OATP1B1 und OATP1B3. In den Hepatozyten wird sie durch das Enzym Carboxylesterase 1, in den mononukleären Zellen des peripheren Blutes durch die Serinprotease Cathepsin A zunächst zu Tenofovir hydrolysiert. Anschließend wird Tenofovir zum pharmakologisch aktiven Metaboliten Tenofovirdiphosphat phosphoryliert. Tenofovirdiphosphat wird durch die viruseigene reverse Transkriptase in die virale DNA eingebaut und führt einen DNA-Kettenabbruch herbei. Dadurch wird die Virusreplikation gehemmt (2). Tenofovir wirkt spezifisch auf das HBV und das humane Immundefizienzvirus (HIV-1 und HIV-2) und wird auch in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit HIV-1-Infektion eingesetzt.

Aus der Festlegung der ZVT des G-BA ergaben sich vier Fragestellungen (d. h. therapeutische Situationen) zur Bewertung des Zusatznutzens von TAF in folgenden Patientengruppen:

- therapienaive Erwachsene, ZVT: (PEG-)Interferon alfa-2a oder Tenofovirdisoproxil(fumarat) (TDF) oder Entecavir;
 - vorbehandelte Erwachsene, ZVT: 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 ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg, ZVT: TDF oder Entecavir;
 - vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg, ZVT: TDF.
- **Dossierbewertung IQWiG:** Das IQWiG bemängelte die vom pU vorgenommene Zuordnung von therapienaiven und vorbehandelten Patienten jeweils in „oral antiviral unvorbehandelte“ und „oral antiviral vorbehandelte“ Patienten. Parenteral mit Interferon vorbehandelte Patienten wurden einer anderen Fragestellung zugeordnet als vom G-BA festgelegt. Die vorgelegten Daten aus zwei randomisierten, doppelblinden Studien waren aus Sicht des IQWiG für die Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet, weil sie inhaltlich unvollständig waren und durch weitere Limitationen eine eingeschränkte Interpretierbarkeit aufwiesen (3).
 - **Stellungnahme AkdÄ:** Die AkdÄ stimmte der Kritik des IQWiG bezüglich der Fokussierung auf Schadwirkungen von TAF auf Nierenfunktion (Erkrankungen der Nieren und Harnwege) und Knochenstoffwechsel (Veränderungen der Knochendichte/Frakturen) durch den pU zu. Die hierbei gewählten Surrogatvariablen sind als Endpunkte für die

Vorhersage eines langfristigen klinischen Effektes nicht geeignet. Die Verschlechterung der Kreatinin-Clearance mit der verwendeten Methode (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault) ließ aus Sicht der AkdÄ nur eine Beurteilung der aktuellen Nierenfunktion, nicht aber eine Aussage über die Entwicklung einer zukünftigen dauerhaften Beeinträchtigung der Nierenfunktion zu. Die beobachtete geringe Abnahme der Knochendichte ist ebenfalls ungeeignet, die zu erwartende Frakturrate als klinisch relevanten Endpunkt vorherzusagen. Auch wenn die vorgelegten Studien eine geringere Beeinträchtigung der Nierenfunktion und des Knochenstoffwechsels durch TAF im Vergleich zu TDF andeuten, sind sie nicht geeignet, eine verlässliche Langzeitprognose bezüglich klinisch relevanter Nierenfunktionsstörungen oder Knochenbrüchen zu abzuleiten. Des Weiteren wies die AkdÄ auf mögliche Unterschiede bezüglich neurologischer unerwünschter Wirkungen zuungunsten von TAF sowie auf die Veränderungen des Fettstoffwechsels unter TAF hin, die bezüglich kardiovaskulärer Folgewirkung bei einer über Jahrzehnte durchzuführenden Behandlung durchaus Relevanz erlangen können, insbesondere auch weil es aktuelle Hinweise auf einen möglicherweise kardioprotektiven Effekt von TDF gibt (4).

- **Beschluss des G-BA:** Der G-BA folgte der Dossierbewertung vom IQWiG und der Stellungnahme der AkdÄ und beschloss, dass ein Zusatznutzen von TAF nicht belegt ist. Die Entscheidung wurde mit der mangelnden, bruchstückhaften Ergebnispräsentation durch den pU bezüglich der selektiven Darstellung spezifischer oder häufiger unerwünschter Ereignisse begründet. Damit war es dem G-BA nicht möglich, alle für die Bewertung des Zusatznutzens relevanten Daten lückenlos und inhaltlich im Dossier des pU nachzuvollziehen und eine Beurteilung des Zusatznutzens bzw. eines möglichen Schadens abzugeben. Für die Patientengruppe der Jugendlichen wurden keine Ergebnisse aus klinischen Studien für die Nutzenbewertung vorgelegt (5).

Tabelle 1: Ergebnisse der Nutzenbewertung von Tenofoviralfenamid

Wirkstoff	Indikation	IQWiG: frühe NB	AkdÄ: Stellungnahme zur frühen NB	G-BA: Beschluss vom 15.12.2016
Tenofovir- alafenamid (Vemlidy®)	Behandlung der chronischen Hepatitis-B-Infektion bei: 1 therapienaiven Erwachsenen 2 therapieerfahrenen Erwachsenen sowie bei 3 therapienaiven Jugendlichen 4 therapieerfahrenen Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)	1: ZN nicht belegt 2: ZN nicht belegt 3: ZN nicht belegt 4: ZN nicht belegt	1: ZN nicht belegt 2: ZN nicht belegt 3: ZN nicht belegt 4: ZN nicht belegt	1: ZN nicht belegt 2: ZN nicht belegt 3: ZN nicht belegt 4: ZN nicht belegt

NB: Nutzenbewertung; ZN: Zusatznutzen

Literatur

- 1 Robert Koch-Institut (RKI): Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2015: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2015.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 17. Juli 2017). Berlin, 1. März 2016.
- 2 Birkus G, Bam RA, Willkomm M et al.: Intracellular activation of Tenofovir alafenamide and the effect of viral and host protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 60: 316-322.
- 3 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 520 Tenofoviralfenamid (chronische Hepatitis B) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A17-13 - Version 1.0: https://www.iqwig.de/download/A17-13_Tenofoviralfenamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf. Stand: 29. Juni 2017.
- 4 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Tenofoviralfenamid (chronische Hepatitis B), Nr. 520, A17-13, Version: 1.0, Stand: 29. Juni 2017. Berlin, 24. Juli 2017.
- 5 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum 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: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4558/2017-09-21_AM-RL-XII_Tenofoviralfenamid_D-280_TrG.pdf. Berlin, 21. September 2017