



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Bulevirtid

Vom 18. Februar 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekosten	12
4.	Verfahrensablauf	12
5.	Beschluss	14
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	23
B.	Bewertungsverfahren	24
1.	Bewertungsgrundlagen	24
2.	Bewertungsentscheidung	24
2.1	Nutzenbewertung	24
2.1.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	24
2.1.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	24
2.1.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24
2.1.4	Therapiekosten	24

C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	25
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	26
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	29
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	30
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	30
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	32
5.1	Stellungnahme MYR GmbH	32
5.2	Stellungnahme Roboscreen GmbH, Leipzig	71
5.3	Stellungnahme Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärz-te in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.	75
5.4	Stellungnahme Biotest AG	81
5.5	Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	86
5.6	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	90
5.7	Stellungnahme altona Diagnostics GmbH.....	100
5.8	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	104
D.	Anlagen	109
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	109

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apotheken-verkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Bulevirtid ist der 1. September 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 31. August 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Bulevirtid zur Behandlung der chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2020 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G12-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Bulevirtid nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Bulevirtid (Hepcludex) gemäß Fachinformation

Hepcludex wird angewendet zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.02.2021):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse der Studien MYR202 und MYR203 vor, die der Zulassung von Bulevirtid zugrunde liegen.

Bei MYR202 handelt es sich um eine multizentrische, offene, randomisierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von drei unterschiedlichen Dosierungen Bulevirtid (2 mg/d, 5 mg/d und 10 mg/d) in Kombination mit Tenofovir im Vergleich zu einer Tenofovir-Monotherapie (245 mg/d Tenofovirafenamid) über 24 Wochen (modifizierte ITT-Population: jeweils n = 28) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis-D-Infektion. Es wurden keine Patienten über 65 Jahre eingeschlossen. Alle Behandlungsgruppen erhielten anschließend eine Tenofovir-Monotherapie für weitere 24 Wochen. Zulassungskonform ist allein die Dosierung von 2 mg/d Bulevirtid, die daher in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt wird. Die Kombinationstherapie von Bulevirtid mit Tenofovir entspricht der Zulassung von Bulevirtid, welches gemäß Fachinformation (siehe dort, Abschnitt 4.2, Stand Juli 2020) entweder in Monotherapie oder in Kombination mit einem Nukleosid-/Nukleotidanalogen zur Behandlung der Hepatitis-B-Grundinfektion verabreicht werden soll. Relevant für die Nutzenbewertung ist daher der Vergleich Bulevirtid 2 mg/d plus Tenofovir vs. Tenofovir. Durch Zustimmung einer Teilnahme an der Pharmakokinetik-Substudie wurde der Patient in einen der Interventionsarme randomisiert. Eine Teilnahme im Kontrollarm war damit ausgeschlossen. Aus diesem Grund ist eine zufällige Verteilung der Teilnehmenden in die Behandlungsarme, die eigentlich dem Randomisierungsprinzip entspricht, nicht mehr möglich. Eine potenzielle Verzerrung ergibt sich darüber hinaus durch Änderungen im statistischen Analyseplan, die nach der letzten Studienvisite vorgenommen wurden. In den Baseline-Charakteristika finden sich Imbalancen zwischen den Behandlungsarmen (insbesondere bei den Vorbehandlungen und HBeAG-Status), die aufgrund der geringen Fallzahlen jedoch schwer interpretierbar sind. Die individuellen Beobachtungszeiten waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen.

Bei MYR203 handelt es sich ebenfalls um eine multizentrische, offene, randomisierte Phase-II-Studie. In der zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung abgeschlossenen Studienphase liegen Studienarme zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von zwei unterschiedlichen Dosierungen Bulevirtid (2 mg/d und 5 mg/d) als Monotherapie oder in Kombination mit Peginterferon-alfa-2a im Vergleich zu Peginterferon-alfa-2a bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis-D-Infektion vor (Full-analysis-set: jeweils n = 15). Es wurden keine Patienten über 65 Jahre eingeschlossen. Alle eingeschlossenen Patienten wurden 48 Wochen behandelt. Im Anschluss erfolgte eine 24-wöchige Nachbeobachtungsphase. Zulassungskonform ist allein die Dosierung von 2 mg/d Bulevirtid, die daher in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt wird. Der Studienarm mit der Bulevirtid/Peginterferon-alfa-2a-Kombinationstherapie entspricht nicht der zulassungskonformen Anwendung von Bulevirtid. Relevant für die Nutzenbewertung ist daher der Vergleich Bulevirtid 2mg/d vs. Peginterferon-alfa-2a.

Auch wenn eine Bulevirtid-Monotherapie gemäß Zulassung in Frage kommt, bleibt unklar, inwieweit die zugrundeliegende Hepatitis-B-Infektion bei den im Bulevirtid-Arm eingeschlossenen Patienten ebenfalls einer Behandlung hätte zugeführt werden müssen. Aufgrund der randomisierten Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsarmen ist davon auszugehen, dass eine entsprechende Behandlung angezeigt gewesen wäre. Die Ergebnisse des Vergleiches sind daher mit Unsicherheiten behaftet. Hinzu kommen Unsicherheiten aufgrund der explorativen Vorgehensweise bei der Durchführung der Studie, hier sind insbesondere die umfangreichen Protokolländerungen nach der letzten Studienvisite zu berücksichtigen. Durch Zustimmung einer Teilnahme an der Pharmakokinetik-Substudie wird der Patient bzw. die Patientin in einen der Interventionsarme randomisiert. Eine Teilnahme im Kontrollarm ist damit ausgeschlossen. Aus diesem Grund ist eine zufällige Verteilung der Teilnehmenden in die Behandlungsarme, die eigentlich dem Randomisierungsprinzip entspricht, nicht mehr möglich, da die

Möglichkeit zur aktiven Entscheidung für eine Zuteilung in einen der drei Interventionsarme besteht. In den Baseline-Charakteristika finden sich Imbalancen zwischen den Behandlungsarmen, die aufgrund der geringen Fallzahlen jedoch schwer interpretierbar sind. Die individuellen Beobachtungszeiten waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen.

Ergänzend legt der pharmazeutische Unternehmer eine Substudie der Studie MYR201 vor. Deren Ergebnisse werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da aufgrund kleiner Fallzahlen und des ungeeigneten Vergleiches einer nur 24-wöchigen Bulevirtid-Therapie (mit anschließender Peginterferon-Monotherapie) gegen eine 48-wöchige Peginterferon-alfa-2a-Monotherapie die Aussagekraft zu gering ist. Der Studienarm mit Bulevirtid/Peginterferon-alfa-2a-Kombinationstherapie kann zudem aus den oben genannten Gründen nicht berücksichtigt werden.

Mortalität

In beiden bewerteten Studien traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Patientenrelevante Endpunkte im vorliegenden Anwendungsgebiet sind insbesondere die Entwicklung einer symptomatischen Leberfibrose, einer Leberzirrhose oder eines hepatozellulären Karzinoms. Hepatozelluläres Karzinom wurde in den bewerteten Studien nicht erhoben, und die Operationalisierung der Erfassung der Fibrose bzw. Zirrhose wird aufgrund unklarer Einheitlichkeit bei der Bewertung der Leberbiopsie-Befunde und unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte in der Studie MYR203 nicht als adäquat eingeschätzt.

Das virologische Ansprechen ist ein für die Beurteilung des klinischen Verlaufs bedeutsamer Endpunkt und wird daher ergänzend dargestellt. Eine Validierung als Surrogatparameter liegt nicht vor. Es wurde in den beiden Studien als negatives HDV-RNA-PCR-Testergebnis oder eine Verringerung um $\geq 2\log_{10}$ IU/ml zum Ende der Behandlungsphase und zum Ende der Nachbeobachtungsphase operationalisiert.

Das negative Testergebnis wurde bei nur einem Patienten im Bulevirtid/Tenofovir-Arm der Studie MYR202 und bei jeweils 2 Patienten im Kontroll- und Verumarm der Studie MYR203 zum Ende der Behandlungsphase erreicht. Die Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant. Deutlich mehr Patienten erreichten eine Reduzierung der HDV-RNA um $\geq 2\log_{10}$ IU/ml; hier ergab sich in der Studie MYR202 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Bulevirtid/Tenofovir ($n=15$; 53,6%) gegenüber Tenofovir ($n=1$; 3,6%). Die statistische Signifikanz ging nach der Nachbeobachtungsphase jedoch verloren. Dies ist auf die starke Reduktion der Responderzahl von 15 auf 2 im Bulevirtid/Tenofovir-Arm während der Nachbeobachtungszeit zurückzuführen. Ähnlich verhielt es sich in der Studie MYR203, wobei eine statistische Signifikanz erst nach der Nachbeobachtungsphase erreicht wurde, da mehr Responder im Bulevirtid- als im Kontrollarm auch nach der Nachbeobachtungsphase noch das Kriterium erreichten. In beiden Studien wurde ein kombinierter Endpunkt aus beiden Operationalisierungen dargestellt. Es ergeben sich dadurch jedoch keine zusätzlichen relevanten Beobachtungen.

In der Studie MYR203 wurde das virologische Ansprechen zudem als negatives HBV-DNA-Testergebnis operationalisiert, welches für die vorliegende Bewertung ebenfalls ergänzend betrachtet wird. Es zeigen sich jedoch weder in der Behandlungsphase noch in der Nachbeobachtungsphase signifikante Unterschiede.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien nicht erhoben.

Nebenwirkungen

In der Studie MYR202 ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), in den schwerwiegenden UE oder in UE, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten.

In einzelnen UE mit einer Inzidenz von mehr als 10% in zumindest einem Behandlungsarm zeigen sich statistisch signifikante Effekte zugunsten (erhöhte Alanin-Aminotransferase (PT)) bzw. zuungunsten (Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)) von Bulevirtid. Vor dem Hintergrund der nicht statistisch signifikanten Ergebnisse in den Gesamtraten lässt sich hieraus kein für die Nutzenbewertung relevanter Vor- oder Nachteil ableiten.

In der Studie MYR203 ergaben sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede in den schwerwiegenden UE oder in UE, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten. Bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ergab sich für die Behandlungsphase, nicht jedoch für die gesamte Studiendauer inklusive Nachbeobachtungszeit, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Bulevirtid. Auf der Ebene der schweren UE mit einer Inzidenz von mehr als 5% spiegelt sich der Vorteil in den statistisch signifikanten Effekten zu Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (SOC) und zu Neutropenie (PT) wider. Darüber hinaus bestehen auf Ebene der UE mit einer Inzidenz von mehr als 10 % weitere Effekte zugunsten von Bulevirtid sowohl in der Behandlungsphase als auch in der gesamten Studiendauer. Ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Bulevirtid ergab sich im Bereich der SOC Untersuchungen (Gallensäuren insgesamt erhöht, sowohl für die Behandlungs- als auch die gesamte Studienphase).

Gesamtbewertung

In den vorgelegten Studien liegen statistisch signifikante Unterschiede in einem ergänzend betrachteten Morbiditäts-Endpunkt (HDV-RNA-Verringerung um $\geq 2\log_{10}$ IU/ml) sowie im Bereich einzelner Nebenwirkungen vor, wobei sich aber in der Gesamtzahl der UE oder SUE kein signifikanter Unterschied zeigt. Die Ergebnisse der Studie MYR203 legen ein gegenüber Peginterferon-alfa-2a besseres Nebenwirkungsprofil von Bulevirtid nahe. Aufgrund der geringen Fallzahl und der oben beschriebenen Unsicherheit hinsichtlich der Angemessenheit der Bulevirtid-Monotherapie für die Patienten in dieser Studie kann jedoch keine Quantifizierung des Ausmaßes vorgenommen werden. Zusammenfassend lässt sich anhand der Morbiditäts- und Nebenwirkungsdaten keine Quantifizierung des Zusatznutzens von Bulevirtid ableiten. Aufgrund der methodischen Limitationen der Studien sowie der insgesamt eingeschränkten Evidenzgrundlage wird das Ausmaß des Zusatznutzens für Bulevirtid als nicht quantifizierbar eingeschätzt. Eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Einordnung des Zusatznutzens in eine der Kategorien ‚gering‘, ‚beträchtlich‘ oder ‚erheblich‘ ist auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für patientenrelevante Endpunkte zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Die Aussagekraft der Nachweise ist aufgrund der geringen Patientenzahl in beiden Studien, des jeweils offenen Studiendesigns und den oben erläuterten Problematiken bei der Randomisierung eingeschränkt. Aus den genannten Unsicherheiten resultiert ein hohes Verzerrungspotenzial. Es kann daher nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Bulevirtid findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet, der EMA weitere klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Bulevirtid zur Prüfung vorzulegen, die für die Bewertung des Zusatznutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können. Die Befristung ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der gegenüber der Zulassungsbehörde zu erbringenden Nachweise

hinsichtlich Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Bezüglich der zu erbringenden Nachweise fordert die EMA, dass jeweils eine multizentrische, offene, randomisierte Phase-IIb- und eine Phase-III-Studie durchgeführt wird, um u.a. Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit zu erfassen. Der abschließende Bericht der Phase-III-Studie ist der EMA am 28. Februar 2025 vorzulegen.

Die Befristung dieses Beschlusses bis zum 1. Juni 2025 wird daher als angemessen erachtet.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, vorgelegt werden.

Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Bulevirtid erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bulevirtid einzureichen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO).

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Bulevirtid aus anderen Gründen (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Hepcludex mit dem Wirkstoff Bulevirtid.

Hepcludex wurde als Orphan Drug unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Bulevirtid ist zugelassen zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden.

Für die Nutzenbewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten multizentrischen, offenen, randomisierten Phase-II-Studien MYR202 und MYR203 betrachtet. In der Studie MYR202 wird eine Kombination von Bulevirtid mit Tenofovir gegenüber Tenofovir untersucht. In den bewertungsrelevanten Studienarmen der Studie MYR203 wurde eine Bulevirtid-Monotherapie mit Peginterferon alfa-2a verglichen.

In den Studien traten keine Todesfälle auf.

Es liegen keine bewertbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten in der Kategorie Morbidität vor. Statistisch signifikante Unterschiede bestehen in einem ergänzend betrachteten Morbiditäts-Endpunkt (HDV-RNA-Verringerung um $\geq 2\log_{10}$ IU/ml) sowie bei einzelnen Nebenwirkungen. In der Gesamtzahl der UE oder SUE zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Die Ergebnisse der Studie MYR203 legen ein gegenüber Peginterferon-alfa-2a besseres Nebenwirkungsprofil von Bulevirtid nahe. Aufgrund der geringen Fallzahl und der Unsicherheit hinsichtlich der Angemessenheit der Bulevirtid-Monotherapie für die Patienten in dieser Studie kann jedoch keine Quantifizierung des Ausmaßes vorgenommen werden.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht erhoben.

In der Gesamtschau wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

Unsicherheiten bestehen aufgrund des offenen Studiendesigns und der geringen Patientenzahl. Zudem war die Randomisierung aufgrund einer Zuordnung von Patienten zu einer Substudie teilweise nicht gewährleistet. Die Aussagekraft der Nachweise wird daher als Anhaltspunkt eingestuft.

Der Beschluss ist bis zum 01.06.2025 befristet

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten (ca. 300 bis 4.800) handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung. Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Der pharmazeutische Unternehmer geht von den Prävalenzdaten für Hepatitis-B-Infektion aus und zieht dann zur Berechnung des HDV-Anteils für die untere Grenze von Literaturangaben und für die obere Grenze von den Prävalenzdaten des Robert-Koch-Instituts heran.

Die Angaben sind jedoch in Hinsicht auf die Zielpopulation des Anwendungsgebietes mit großen Unsicherheiten behaftet. Dies ist zum einen darin begründet, dass die Einschränkung auf Patienten mit kompensierter Lebererkrankung bei der Berechnung nicht berücksichtigt wurde. Zum anderen bestehen Unsicherheiten aufgrund eingeschränkter Aktualität der Daten und aufgrund unklarer Übertragbarkeit der in den Quellen untersuchten Population auf die GKV-Gesamtpopulation und der herangezogenen Inzidenzdaten auf die Prävalenz. Zudem wurde nicht das Kriterium des HDV-RNA-Nachweises gemäß Zulassung, sondern ein Antikörpernachweis bei den untersuchten Patienten für die Berechnung des HDV-Anteils berücksichtigt.

2.3 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 HEPCLUDEX (Wirkstoff: Bulevirtid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. Januar 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/hepcludex-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Bulevirtid darf nur durch in der Therapie von Patienten mit HDV-Infektion erfahrene Ärzte erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bulevirtid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Nukleosid-/Nukleotidanalogen				
Adefovir	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Entecavir	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Tenofoviralfenamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstage	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bulevirtid	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365	365 x 2 mg
Nukleosid-/Nukleotidanalogen					
Adefovir	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
Entecavir	0,5 mg ² -	0,5 mg -	1 x 0,5 mg -	365	365 x 0,5 mg -
	1 mg ³	1 mg	1 x 1 mg		
Lamivudin	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	365	365 x 100 mg

² Gemäß Fachinformation Baraclude® für Nukleosid-naive erwachsene Patienten.

³ Gemäß Fachinformation Baraclude® für Lamivudin-refraktäre erwachsene Patienten und erwachsene Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Tenofovir- alafenamid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
Tenofovir- disoproxil	245 mg	245 mg	1 x 245 mg	365	365 x 245 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsg röße	Kosten (Apothekenab gabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebene r Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bulevirtid 2 mg	30 PIJ	14.212,37 €	1,77 €	808,40 €	13.402,20 €
Adefovir 10 mg	90 TAB	2.015,54 €	1,77 €	111,83 €	1.901,94 €
Entecavir 0,5 mg ⁴	90 FTA	915,54 €	1,77 €	71,54 €	842,23 €
Entecavir 1 mg ⁴	90 FTA	929,88 €	1,77 €	72,67 €	855,44 €
Lamivudin 100 mg ⁴	84 FTA	235,45 €	1,77 €	17,75 €	215,93 €
Tenofovir- alafenamid 25 mg ⁴	90 FTA	919,75 €	1,77 €	71,87 €	846,11 €
Tenofovir- disoproxil 245 mg ⁴	90 FTA	919,75 €	1,77 €	71,87 €	846,11 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021

⁴ Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 31. August 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Bulevirtid beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Dezember 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Januar 2021 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. Februar 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. November 2020	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	6. Januar 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Januar 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung,
AG § 35a	20. Januar 2021 3. Februar 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Februar 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bulevirtid (chronische Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion)

Vom 18. Februar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 18. Februar 2021 (BAnz AT 23.03.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Bulevirtid wie folgt ergänzt:

Bulevirtid

Beschluss vom: 18. Februar 2021

In Kraft getreten am: 18. Februar 2021

BAnz AT 09.04.2025 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31. Juli 2020):

Hepcludex wird angewendet zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.02.2021):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Bulevirtid ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene Patienten mit chronischer HDV-Infektion und kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma oder Serum positiv auf HDV-RNA getestet wurden

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Bulevirtid:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patienten mit chronischer HDV-Infektion und kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma oder Serum positiv auf HDV-RNA getestet wurden

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 01.12.2020), und aus dem Amendment zur Dossierbewertung, sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Erläuterungen:
 ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

Studie MYR202: Bulevirtid + Tenofovir (Arm A) vs. Tenofovir (Arm D); 24 Wochen Behandlung (mITT-/Sicherheitspopulation)

Endpunktkategorie Endpunkt	Bulevirtid + Tenofovir		+ Tenofovir		Bulevirtid + Tenofovir vs. Tenofovir
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR (95%-KI) p-Wert
Mortalität					
Todesfälle	28	0 (0,0)	28	0 (0,0)	n. a.
Morbidität					
Leberfibrose, Leberzirrhose					
Es liegen keine geeigneten Daten vor.					
HDV-RNA-Ansprechen (kombinierter Endpunkt, <i>ergänzend dargestellt</i>)					
Woche 24 (Behandlungsphase)	28	15 (53,6)	28	1 (3,6)	15,0 [2,12; 105,99] < 0,0001
Woche 48 (Nachbeobachtungsphase)	28	2 (7,1)	28	0 (0,0)	5,0 [0,25; 99,67] 0,154
Negatives HDV-RNA-PCR-Testergebnis (<i>ergänzend dargestellt</i>)					

Endpunktkategorie Endpunkt	Bulevirtid + Tenofovir		Tenofovir		Bulevirtid + Tenofovir vs. Tenofovir
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR (95%-KI) p-Wert
Woche 24 (Behandlungsphase)	28	1 (3,6)	28	0 (0,0)	n. a.
Woche 48 (Nachbeobachtungsphase)	28	1 (3,6)	28	0 (0,0)	n. a.
Reduktion der HDV-RNA um ≥ 2 log ₁₀ IU/ml gegenüber Baseline (<i>ergänzend dargestellt</i>)					
Woche 24 (Behandlungsphase)	28	15 (53,6)	28	1 (3,6)	15,0 [2,12; 105,99] < 0,0001
Woche 48 (Nachbeobachtungsphase)	28	2 (7,1)	28	0 (0,0)	5,0 [0,25; 99,67] 0,154
Lebensqualität					
Es liegen keine Daten vor					
Sicherheit					
Behandlungsphase: 24 Wochen					
UE	28	16 (57,1)	28	12 (42,9)	-
UE CTCAE-Grad ≥ 3	28	1 (3,6)	28	1 (3,6)	1,00 [0,07; 15,21] 1,000
SUE	28	0 (0,0)	28	1 (3,6)	0,33 [0,01; 7,85] 0,317
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	28	0 (0,0)	28	1 (3,6)	0,33 [0,01; 7,85] 0,317
UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ und statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen					
- Alanin-Aminotransferase erhöht	28	0 (0,0)	28	4 (14,3)	0,11 [0,01; 1,97] 0,040
- Erkrankungen des Nervensystems	28	5 (17,9)	28	0 (0,0)	11,00 [0,64; 189,9] 0,020
Gesamte Studiendauer: 48 Wochen					
UE	28	18 (64,3)	28	14 (50,0)	-
UE CTCAE-Grad ≥ 3	28	3 (10,7)	28	1 (3,6)	3,00 [0,33; 27,12] 0,304

Endpunktkategorie Endpunkt	Bulevirtid + Tenofovir		Bulevirtid + Tenofovir		RR (95%-KI) p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
SUE	28	0 (0,0)	28	1 (3,6)	0,33 [0,01; 7,85] 0,317
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	28	0 (0,0)	28	1 (3,6)	0,33 [0,01; 7,85] 0,317
UE mit Inzidenz \geq 10% und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen					
- Erkrankungen des Nervensystems	28	5 (17,9)	28	0 (0,0)	11,00 [0,64; 189,9] 0,020
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen	28	4 (14,3)	28	0 (0,0)	9,00 [0,51; 159,70] 0,040
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DNA: Desoxyribonukleinsäure; HBV: Hepatitis-B-Virus; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; ; n. a.: nicht anwendbar; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; Peg-IFN: Peginterferon; RR: Relatives Risiko (S)UE: (Schwerwiegende) Unerwünschte Ereignisse					

Studie MYR203: Bulevirtid (Arm A) vs. Peg-Interferon alfa-2a (Arm D); 48 Wochen Behandlung (FAS-/Sicherheitspopulation)

Endpunktkategorie Endpunkt	Bulevirtid		Peg-IFN alfa-2a		Bulevirtid vs. Peg-IFN alfa-2a RR (95%-KI) p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Todesfälle	15	0 (0,0)	15	0 (0,0)	n.a.
Morbidität					
Leberfibrose, Leberzirrhose					
Es liegen keine geeigneten Daten vor.					
HDV-RNA-Ansprechen (kombinierter Endpunkt, <i>ergänzend dargestellt</i>)					
Woche 48 (Behandlungsphase)	15	9 (60,0)	15	6 (40,0)	1,50 [0,71; 3,16] 0,282
Woche 72 (Nachbeobachtungsphase)	15	5 (33,3)	15	0 (0,0)	11,00 [0,66; 182,87] 0,016

Endpunktkategorie Endpunkt	Bulevirtid		Peg-IFN alfa-2a		Bulevirtid vs. Peg-IFN alfa-2a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR (95%-KI) p-Wert
Negatives HDV-RNA-PCR-Testergebnis (<i>ergänzend dargestellt</i>)					
Woche 48 (Behandlungsphase)	15	2 (13,3)	15	2 (13,3)	1,0 [0,16; 6,20] 0,154
Woche 72 (Nachbeobachtungsphase)	15	1 (6,7)	15	0 (0,0)	n. a.
Reduktion der HDV-RNA um ≥ 2 log ₁₀ IU/ml gegenüber Baseline (<i>ergänzend dargestellt</i>)					
Woche 48 (Behandlungsphase)	15	7 (46,7)	15	4 (26,7)	1,75 [0,64; 4,75] 0,264
Woche 72 (Nachbeobachtungsphase)	15	5 (33,3)	15	0 (0,0)	11,00 [0,66; 182,87] 0,016
Negatives HBV-DNA Testergebnis (<i>ergänzend dargestellt</i>)					
Woche 48 (Behandlungsphase)	15	5 (33,3)	15	4 (26,7)	1,25 [0,41; 3,77] 0,6953
Woche 72 (Nachbeobachtungsphase)	15	6 (40,0)	15	5 (33,3)	1,20 [0,47; 3,09] 0,710
Lebensqualität					
Es liegen keine Daten vor					
Sicherheit					
Behandlungsphase: 48 Wochen					
UE	15	14 (93,3)	15	13 (86,7)	-
UE CTCAE-Grad ≥ 3	15	1 (6,7)	15	7 (46,7)	0,14 [0,02; 1,02] 0,015
SUE	15	0 (0,0)	15	0 (0,0)	n. a.
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	15	0 (0,0)	15	1 (6,7)	0,33 [0,01; 7,85] 0,317
UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ und statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen					
- Gallensäuren insgesamt erhöht	15	11 (73,3)	15	3 (20,0)	3,67 [1,27; 10,55] 0,004
- Leukopenie	15	3 (20,0)	15	9 (60,0)	0,33 [0,11; 0,99] 0,028

Endpunktkategorie Endpunkt	Bulevirtid		Peg-IFN alfa-2a		Bulevirtid vs. Peg-IFN alfa-2a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR (95%-KI) p-Wert
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15	4 (26,7)	15	10 (66,7)	0,40 [0,16; 1,00] 0,031
- Hyperthermie	15	1 (6,7)	15	7 (46,7)	0,14 [0,02; 1,02] 0,015
- Nausea	15	0 (0,0)	15	4 (26,7)	0,11 [0,01; 1,90] 0,035
- Alopezie	15	0 (0,0)	15	4 (26,7)	0,11 [0,01; 1,90] 0,035
- Skelettmuskulatur- und Bindegewebs-erkrankungen	15	0 (0,0)	15	5 (33,3)	0,09 [0,01; 1,51] 0,016
Gesamte Studiendauer: 72 Wochen					
UE	15	15 (100)	15	13 (86,7)	-
UE CTCAE-Grad \geq 3	15	3 (20,0)	15	7 (46,7)	0,43 [0,14; 1,35] 0,128
SUE	15	0 (0,0)	15	0 (0,0)	n. a.
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	15	0 (0,0)	15	2 (13,4)	0,20 [0,01; 3,85] 0,150
UE mit Inzidenz \geq 10% und statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen					
- Untersuchungen	15	13 (86,7)	15	7 (46,7)	1,86 [1,04; 3,30] 0,022
- Gallensäuren insgesamt erhöht	15	12 (80,0)	15	5 (33,3)	2,40 [1,12; 5,13] 0,011
- Erythropenie	15	0 (0,0)	15	4 (26,7)	0,11 [0,01; 1,90] 0,035
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15	4 (26,7)	15	10 (66,7)	0,40 [0,16; 1,00] 0,031
- Hyperthermie	15	1 (6,7)	15	7 (46,7)	0,14 [0,02; 1,02] 0,015

Endpunktkategorie Endpunkt	Bulevirtid		Peg-IFN alfa-2a		Bulevirtid vs. Peg-IFN alfa-2a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR (95%-KI) p-Wert
- Nausea	15	0 (0,0)	15	4 (26,7)	0,11 [0,01; 1,90] 0,035
- Alopezie	15	0 (0,0)	15	4 (26,7)	0,11 [0,01; 1,90] 0,035
- Skelettmuskulatur- und Bindegewebs- erkrankungen	15	0 (0,0)	15	5 (33,3)	0,09 [0,01; 1,51] 0,016

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DNA: Desoxyribonukleinsäure; HBV: Hepatitis-B-Virus; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; ; n. a.: nicht anwendbar; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; Peg-IFN: Peginterferon; RR: Relatives Risiko (S)UE: (Schwerwiegende) Unerwünschte Ereignisse

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

Erwachsene Patienten mit chronischer HDV-Infektion und kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma oder Serum positiv auf HDV-RNA getestet wurden

ca. 300 – 4.800 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 HEPCLUDEX (Wirkstoff: Bulevirtid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. Januar 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/hepcludex-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Bulevirtid darf nur durch in der Therapie von Patienten mit HDV-Infektion erfahrene Ärzte erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit chronischer HDV-Infektion und kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma oder Serum positiv auf HDV-RNA getestet wurden

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Bulevirtid	163.060,10 €
Nukleosid-/Nukleotidanalogen	938,27 € – 7.713,42 €
Bulevirtid-Monotherapie	163.060,10 €
Bulevirtid + Nukleosid- /Nukleotidanalogen	163.998,37 € – 170.773,52 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Inkrafttreten

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 18. Februar 2021 in Kraft.

Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 01.06.2025 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 09.04.2021 B3

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/start?1>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Bulevirtid zur Behandlung der chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. August 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Bulevirtid eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. Dezember 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 28. Januar 2021 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bulevirtid (Chronische Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion, HDV-RNA-positiv)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bulevirtid (Chronische Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion, HDV-RNA-positiv)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Bulevirtid
- **Handelsname:** Hepcludex
- **Therapeutisches Gebiet:** Chronische Hepatitis D (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** MYR GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2020
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO,
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)
Unterlage nach 5. Kapitel §17 Abs.1 VerfO

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-09-01-D-579)

Modul 1

(PDF 833.14 kB)

Modul 2

(PDF 527.17 kB)

Modul 3

(PDF 1.19 MB)

Modul 4

(PDF 5.32 MB)

Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO

(PDF 234.03 kB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bulevirtid (Chronische Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion, HDV-RNA-positiv)
Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 2.50 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 167.22 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2020
 - Mündliche Anhörung: 11.01.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.01.2021 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.12.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Bulevirtid - 2020-09-01-D-579*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 Verfo wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 11.01.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.01.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11.01.2020 um 13:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Bulevirtid**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MYR GmbH	22.12.2020
Roboscreen GmbH	11.12.2020
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	16.12.2020
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)	16.12.2020
Biotest AG	18.12.2020
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	18.12.2020
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	18.12.2020
altona Diagnostics GmbH	22.12.2020
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.12.2020

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
MYR GmbH						
Vogel, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schöneweis, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schwenke, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Neubauer, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Roboscreen GmbH						
Reinhardt, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)						
Mauss, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Biotest AG						
Hüber, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dälken, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Gottal, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.						
Wilken, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rybak, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)						
Thimme, Hr. Prof.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Altona Diagnostics						
Schmidt, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Ölschläger, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme MYR GmbH

Datum	22. Dezember 2020
Stellungnahme zu	Bulevirtid (HEPCLUDEX®) 2020-09-01-D-579 bei chronischer Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden
Stellungnahme von	MYR GmbH Hessenring 89 61348 Bad Homburg Deutschland

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CHB	Chronische Hepatitis B
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CSR	<i>Clinical Study Report</i> / Klinischer Studienbericht
DNA /DNS	<i>Deoxyribonucleic acid</i> / Desoxyribonukleinsäure
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA (auch: EMEA)	<i>European Medicines Agency</i>
EU	Europäische Union
EUnetHTA	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	<i>Good clinical practice</i>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
GOP	Gebührenordnungsposition
HBV	Hepatitis-B-Virus
HBsAg	HBV Oberflächenprotein
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDV	Hepatitis-D-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases (and Related Health Conditions)</i>
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i>
INSTAND	Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien e.V.

IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention to treat</i>
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
n. a.	Nicht anwendbar
n. b.	Nicht berechenbar
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PegIFN α (auch:PegIFN)	Peginterferon alfa-2a
PK	Pharmakokinetik
PT	<i>Preferred Term / bevorzugter Begriff (nach MedDRA)</i>
PU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RD	Risikodifferenz
RKI	Robert Koch-Institut
RNA / RNS	<i>Ribonucleic acid / Ribonukleinsäure</i>
RR	Relatives Risiko
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	<i>System Organ Class / Systemorganklasse (nach MedDRA)</i>
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
WHO	<i>World Health Organisation</i>
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MYR GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Seit dem 31.07.2020 ist Bulevirtid (Hepcludex®) in Europa für die Behandlung der chronischen Hepatitis-Delta zugelassen und seit dem 01.09.2020 in Deutschland verfügbar. Gemäß Fachinformation wird Bulevirtid „angewendet zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden.“ [1]</p> <p>Am 01.12.2020 erfolgte die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses [2] sowie die Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [3] zu dem am 01.09.2020 eingereichten Dossier.</p> <p>Die Hepatitis D, auch Hepatitis-Delta genannt (früher Delta-Agens oder Delta-Virus genannt), ist eine Infektionskrankheit, die vom Hepatitis-D-Virus (HDV) ausgelöst wird. Bisher steht für die chronische HDV-Infektion – anders als für chronische Hepatitis B (CHB) – keine wirksame antivirale Therapie zur Verfügung.[4-6] Eine chronische HDV-Infektion verschlechtert deutlich den Verlauf einer chronischen Hepatitis B bzw. HBV-Infektion. Entsprechend besteht ein erheblicher Behandlungsbedarf für die chronische HDV-Infektion. Zur Behandlung der chronischen Hepatitis Delta gibt es derzeit keine zugelassenen Wirkstoffe. Somit besteht ein erheblicher, bislang nicht gedeckter Bedarf</p>	

Stellungnehmer: MYR GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nach neuen wirksamen Therapieansätzen für die Erkrankung chronische HDV-Infektion.[4-6] Bulevirtid ist der erste zugelassene Wirkstoff in diesem Indikationsbereich und stellt damit im Hinblick auf den bestehenden Behandlungsbedarf eine wichtige Therapieoption dar.</p> <p>Auf Grund des Orphan Drug-Status von Bulevirtid gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V erfolgt keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bulevirtid für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion und kompensierter Lebererkrankung erfolgte anhand von zwei multizentrischen, randomisierten Phase-2-Studien: die Studie MYR202 mit HBV-Begleittherapie Tenofovir und bei der Studie MYR203 mit HBV-Begleittherapie PegIFNα. Die HBV-Begleittherapie PegIFNα [7] bzw. Tenofovir [8] ist dabei jeweils für die HBV-Behandlung zugelassen und für die jeweiligen Patienten angezeigt. In der Gesamtschau ergibt sich damit für Bulevirtid ein evidenzbasierter, formal im Ausmaß nicht-quantifizierbarer, mindestens aber beträchtlicher Zusatznutzen. Dieser ergibt sich vor allem aus dem virologischen und biochemischen Ansprechen.</p> <p>Die MYR GmbH (nachfolgend: MYR) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung des G-BA bzw. IQWiG Stellung zu nehmen.</p>	<p>Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse der Studien MYR202 und MYR203 vor, die der Zulassung von Bulevirtid zugrunde liegen.</p>

Stellungnehmer: MYR GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassung</p> <p>Im Folgenden wird unter „spezifischen Aspekten“ auf nachstehende Punkte der Dossierbewertung des G-BA bzw. IQWiG im Detail eingegangen:</p> <p>1) Evidenzbasis: Relevanter Studienarm mit HBV-Begleittherapie PegIFNα bzw. Tenofovir</p> <p>2) Endpunkte</p> <p>2.1 Operationalisierung und Patientenrelevanz</p> <p>2.2 Ergänzende Ergebnisse zu Sicherheits-Endpunkten</p> <p>3) Verzerrungspotential</p> <p>3.1 Studien-/Analyseprotokolländerungen</p> <p>3.2 Randomisierung</p> <p>3.3 Endpunktebene: Ergebnisgesteuerte Berichterstattung und Verblindung</p> <p>4) Medizinische Leitlinien: Aktualisierung</p>	

Stellungnehmer: MYR GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>5) Epidemiologie und EBM-Ziffer für PCR</p> <p>5.1 Patientenzahl</p> <p>5.2 Notwendigkeit einer EBM-Ergänzung (HDV-RNA PCR)</p> <p style="text-align: center;">Anhänge:</p> <p>Anhang 1: Ergänzende Ergebnisse zu Sicherheits-Endpunkten</p> <ol style="list-style-type: none">1) MYR202: Unerwünschte Ereignisse bis Behandlungsende2) MYR202: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse bis Behandlungsende3) MYR203: Unerwünschte Ereignisse bis Behandlungsende4) MYR203: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse bis Behandlungsende5) Tabellen der Nutzenbewertung: fehlende Daten ergänzt <p>Anhang 2: Ergebnisse einer Analyse von Krankenkassendaten</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MYR GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 10f.	<p>1) Evidenzbasis: Relevanter Studienarm mit HBV-Begleittherapie PegIFNα bzw. Tenofovir</p> <p><u>Studienselektion</u></p> <p>Die Studien MYR202 und MYR203 sind die zulassungsbegründenden Phase-2-Studien von Bulevirtid bei chronischer HDV-Infektion. Für die laufende Phase-3-Studie MYR301 werden die Ergebnisse 2025 erwartet.</p> <p>Die Phase-1b/2a-Studie MYR201 hat einen Hepatitis B-Teil, der übereinstimmend von G-BA und MYR als nicht relevant bewertet wird und einen HDV-Teil. Dieser HDV-Teil der Studie MYR201 wurde im Dossier ergänzend dargestellt, jedoch aufgrund geringer Fallzahl, monozentrischen Designs und Anlage als Protokoll-Amendment nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Auch die EMA betont in ihrer Bewertung den explorativen Charakter der Studie MYR201 [HDV].[9] Die vom G-BA vorgenommene „ergänzende Darstellung“ in der Nutzenbewertung stimmt insofern mit der Position des pharmazeutischen Unternehmers (PU) überein.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse der Studien MYR202 und MYR203 vor, die der Zulassung von Bulevirtid zugrunde liegen.</p> <p>Ergänzend legt der pharmazeutische Unternehmer eine Substudie der Studie MYR201 vor. Deren Ergebnisse werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da aufgrund kleiner Fallzahlen und des ungeeigneten Vergleiches einer nur 24-wöchigen Bulevirtid-Therapie (mit anschließender Peginterferon-Monotherapie) gegen eine 48-wöchige Peginterferon-alfa-2a-Monotherapie die Aussagekraft zu gering ist</p>

Stellungnehmer: MYR GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 82	<p>Dass trotz fehlender Altersbeschränkungen nicht alle Altersgruppen in den Studien eingeschlossen werden konnten, ist in der Altersverteilung der Erkrankten mit chronischer HDV begründet: Patienten unter 18 Jahren und Patienten über 65 Jahren sind selten betroffen, siehe Abbildung 4 in Modul 3A des Dossiers, in der die in Deutschland dem RKI gemeldeten Fälle dargestellt sind.</p>	<p>Es wurden keine Patienten über 65 Jahre eingeschlossen.</p>
S. 11ff.	<p><u>Relevanter Studienarm mit HBV-Begleittherapie PegIFNα</u></p> <p>Hinsichtlich der Studie MYR203 führt der G-BA u.a. aus: „Eine Kombinationstherapie mit Peg-Interferon ist gemäß Zulassung nicht vorgesehen. Aus diesem Grund werden die [...] sowie die Kombinationstherapien mit Peg-IFN-alfa-2a nicht dargestellt“.[2] Dieses Vorgehen ist aus Sicht von MYR nicht nachvollziehbar:</p> <p>1.) Unter 4.1 des Anwendungsgebietes – und auch sonst in der Fachinformation – findet sich keine begründende Aussage zu PegIFNα und insbesondere kein Ausschluss einer notwendigen Begleittherapie für die Grunderkrankung Hepatitis B: „Hepcludex wird angewendet zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung,</p>	

Stellungnehmer: MYR GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden).“ [1]</i></p> <p>Zwar wird unter 4.2 der Fachinformation die „Monotherapie oder in Kombination mit einem Nukleosid-/Nukleotidanalogen“ [1] betont und auf 4.4 verwiesen. Das schließt jedoch eine HBV-Begleittherapie mit Peg-IFN-alfa-2a nicht aus.</p> <p>Unter 4.4 der Fachinformation wird explizit festgestellt: „Die zugrundeliegende HBV-Infektion sollte gleichzeitig gemäß den aktuellen Behandlungsleitlinien behandelt werden. [...]“ [1]</p> <p>2.) Aufgrund der Behandlungsleitlinien der Hepatitis B, insbesondere EASL (2017) [10], werden überwiegend Nukleosid-/Nukleotidanaloga eingesetzt. Dies bestätigte sich auch in einer aktuellen Analyse der Behandlungsdaten von Krankenkassen (siehe auch Anhang 2 bzw. Punkt 5.1). PegIFNα hat jedoch weiterhin einen Stellenwert in der Therapie der Hepatitis B.[10, 11]</p>	<p>Gemäß der Zulassung erfolgt die Gabe von Bulevirtid als Monotherapie oder in Kombination mit einem Nukleosid-/Nukleotidanalogen zur Behandlung der Hepatitis-B-Virus (HBV)-Grundinfektion.</p> <p>Die Kombinationstherapie von Bulevirtid mit Tenofovir entspricht der Zulassung von Bulevirtid, welches gemäß Fachinformation (siehe dort, Abschnitt 4.2, Stand Juli 2020) entweder in Monotherapie oder in Kombination mit einem Nukleosid- /Nukleotidanalogen zur</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3.) Die Betonung der Therapie mit Nukleosid-/Nukleotidanaloga versus einer Kombination mit PegIFNα begründet sich auch in der Problematik, dass PegIFNα eine Vielzahl von Kontraindikationen und Nebenwirkungen aufweist. Die EMA selbst schätzt ca. 50% Kontraindikationen und 10-14% Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen von PegIFNα. [9] Sie betont explizit, dass das <i>benefit-risk-Verhältnis</i> für PegIFNα bei HDV nicht etabliert ist. Entsprechend besteht auch keine Zulassung von PegIFNα bei HDV, sondern als Therapie für <u>Hepatitis B</u>. [7]</p> <p>4.) In dem vom G-BA dargestellten Vergleich der Daten von Studie MYR203 von Bulevirtid alleine versus Best Supportive Care mit der HBV-Begleittherapie PegIFNα alleine wird somit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die zugelassene HDV-Therapie Bulevirtid, ohne eine zugelassene HBV-Therapie versus • der HBV-Begleittherapie PegIFNα, die nicht für HDV zugelassen ist, verglichen. 	<p>Behandlung der Hepatitis-B-Grundinfektion verabreicht werden soll. Relevant für die Nutzenbewertung ist daher der Vergleich Bulevirtid 2 mg/d plus Tenofovir vs. Tenofovir.</p>

Stellungnehmer: MYR GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Studie MYR203 wurde auch der Monotherapiearm Bulevirtid ohne HBV-Begleittherapie untersucht und im Dossier dargestellt. Die wichtigere und zulassungskonforme Anwendung ist allerdings der Studienarm, bei dem Bulevirtid zusammen mit der HBV-Begleittherapie angewandt wird, da alle Patienten an einer behandlungswürdigen HBV-Begleiterkrankung leiden. Nach Auffassung von MYR sollten daher die Analysen beider Bulevirtid-Arme betrachtet werden, wobei der Kombinationsarm mit der HBV-Begleittherapie aufgrund der Behandlungswürdigkeit den höheren Stellenwert hat. Das würde auch dem Ansatz in der Studie MYR202 entsprechen, in der die HBV-Begleittherapie Tenofovir in beiden Armen eingesetzt wird, wie es im Fall einer indizierten HBV-Behandlung sinnvoll ist [10], und so auch in der Nutzenbewertung herangezogen wurde.</p> <p>Die Fachinformation von Bulevirtid führt zur Therapie der HBV-Infektion aus: „Die zugrundeliegende HBV-Infektion sollte gleichzeitig gemäß den aktuellen Behandlungsleitlinien behandelt werden. [...]“ [1] MYR möchte ausdrücklich darauf hinweisen, dass Bulevirtid für HDV zugelassen ist, jedoch derzeit <u>keine Zulassung für die Behandlung einer Hepatitis B</u></p>	<p>Studie MYR203: Der Studienarm mit der Bulevirtid/Peginterferon-alfa-2a-Kombinationstherapie entspricht nicht der zulassungskonformen Anwendung von Bulevirtid. Relevant für die Nutzenbewertung ist daher der Vergleich Bulevirtid 2mg/d vs. Peginterferon-alfa-2a.</p> <p>Sudie MYR202: Die Kombinationstherapie von Bulevirtid mit Tenofovir entspricht der Zulassung von Bulevirtid, welches gemäß Fachinformation (siehe dort, Abschnitt 4.2, Stand Juli 2020) entweder in Monotherapie oder in Kombination mit einem Nukleosid- /Nukleotidanalogen zur Behandlung der Hepatitis-B-</p>

Stellungnehmer: MYR GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 95ff.	<p>besteht, weshalb diese zugrundeliegende Begleiterkrankung angemessen behandelt werden muss. So hat es auch der G-BA im Rahmen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie definiert.[12] Zusammenfassend kann keine Therapie einer chronischen Hepatitis B durch Bulevirtid erfolgen, da dies nicht im Anwendungsgebiet von Bulevirtid ist.[1]</p> <p>Für den in der Nutzenbewertung dargestellten, aus Sicht von MYR weniger relevanten Vergleich von Gruppe D (Bulevirtid) vs. Gruppe A (PegIFNα) fehlt in Tabelle 30 der Nutzenbewertung ein Effektschätzer, der hier der Vollständigkeit halber angegeben wird: Für den Endpunkt „UE des CTCAE-Grades ≥ 3“ ergibt sich mit 6,7% vs. 46,7% ein numerischer Vorteil mit einem RR von 0,14 [0,02; 1,02], p-Wert 0,0149 (Cochran-Mantel-Haenszel Test). In Anhang 1, Abschnitt 5, finden sich die weiteren Tabellen 23 bis 28 der Nutzenbewertung mit ergänzten Werten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Grundinfektion verabreicht werden soll. Relevant für die Nutzenbewertung ist daher der Vergleich Bulevirtid 2 mg/d plus Tenofovir vs. Tenofovir.</p> <p>Die Angaben werden für das Amendement der Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: MYR GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Studie MYR203 sind die Studienarme Bulevirtid 2 mg mit und ohne HBV-Begleittherapie PegIFNα (Gruppe B bzw. D) und die Vergleichsgruppe Best Supportive Care mit HBV-Begleittherapie PegIFNα (Gruppe A) heranzuziehen, wobei der Fokus auf dem zulassungsrelevanten Behandlungsarm Bulevirtid mit HBV-Begleittherapie (Gruppe B) liegen sollte.</p>	<p>Sudie MYR202: Die Kombinationstherapie von Bulevirtid mit Tenofovir entspricht der Zulassung von Bulevirtid, welches gemäß Fachinformation (siehe dort, Abschnitt 4.2, Stand Juli 2020) entweder in Monotherapie oder in Kombination mit einem Nukleosid- /Nukleotidanalogen zur Behandlung der Hepatitis-B-Grundinfektion verabreicht werden soll. Relevant für die Nutzenbewertung ist daher der Vergleich Bulevirtid 2 mg/d plus Tenofovir vs. Tenofovir.</p>

Stellungnehmer: MYR GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 27ff. und S. 95	<p>2) Endpunkte</p> <p><u>2.1 Operationalisierung und Patientenrelevanz</u></p> <p>In der Nutzenbewertung wurden nur Endpunkte der Kategorien Mortalität und Sicherheit als patientenrelevant bewertet. Alle dargestellten Endpunkte der Kategorie „Morbidity“ wurden in der Nutzenbewertung als nur „ergänzend“ eingestuft. Die Patientenrelevanz wird als unklar bzw. die Validität als Surrogatmarker für einen patientenrelevanten Endpunkt als unklar eingeschätzt.[2]</p> <p>Der Endpunkt „<u>virologisches Ansprechen</u>“ (d.h. HDV-RNA-Negativierung oder Verringerung um mehr als 2 log₁₀-Stufen) wird in der Nutzenbewertung als „klinisch valide“, aber eine Eignung als Surrogatendpunkt als „derzeit nicht abschließend beurteilbar“ beschrieben. Während die im Dossier zitierten Studien [10, 13-15] in der Tat keine formale Surrogatvalidierung durchführen, so legen sie aus Sicht von MYR doch die ausreichende Validität des Endpunkts dar. In ähnlichen Fällen hat basierend auf der großen Bedeutung der Viruslast bei viralen Infektionserkrankungen, insbesondere chronischen Erkrankungen, der G-BA beispielsweise in den</p>	<p>Das virologische Ansprechen ist ein für die Beurteilung des klinischen Verlaufs bedeutsamer Endpunkt und wird daher ergänzend dargestellt. Eine Validierung als Surrogatparameter liegt nicht vor. Es</p>

Stellungnehmer: MYR GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.35f.	<p>Anwendungsgebieten HIV- und HCV-Infektion den Endpunkt „virologisches Ansprechen“ als patientenrelevanten Endpunkt oder als ausreichend valides (wenn auch nicht formal validiertes) Surrogat dafür anerkannt. Im Nutzenbewertungsverfahren zu Tenofovirafenamid im Anwendungsgebiet HBV-Infektion hatte der G-BA den Endpunkt „virologisches Ansprechen“ im Beschluss „ergänzend“ dargestellt, da das virologische Ansprechen für die Beurteilung des klinischen Verlaufs bedeutsam ist.[16] Für die Endpunkte HBV-DNA-PCR sowie serologisches Ansprechen (HBsAg, HBeAg) gilt die ausreichende Validität der Surrogate aus Sicht von MYR entsprechend.</p> <p>Die HDV-RNA wurde entsprechend im Expertenkonsensus des Hepatitis Delta International Networks als valider Surrogat-Endpunkt explizit empfohlen.[17] Auch die amerikanische Zulassungsbehörde FDA betont aktuell die Bedeutung des Endpunkts HDV-RNA, in Kombination mit dem biochemischen Endpunkt ALT.[18]</p> <p>Der Endpunkt <u>biochemisches Ansprechen</u> (ALT-Normalisierung) und die Kombination des biochemischen mit dem virologischen Ansprechen werden in der Nutzenbewertung wegen „nicht-</p>	<p>wurde in den beiden Studien als negatives HDV-RNA-PCR-Testergebnis oder eine Verringerung um $\geq 2\log_{10}$ IU/ml zum Ende der Behandlungsphase und zum Ende der Nachbeobachtungsphase operationalisiert.</p> <p>In der Studie MYR203 wurde das virologische Ansprechen zudem als negatives HBV-DNA-Testergebnis operationalisiert, welches für die vorliegende Bewertung ebenfalls ergänzend betrachtet wird.</p>

Stellungnehmer: MYR GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gegebener Patientenrelevanz und Validität als Surrogatparameter“ nicht berücksichtigt. Ein erhöhter Wert des Leberenzym ALT zeigt eine Entzündung oder Verletzung von Leberzellen und damit eine klinische Hepatitis an, deren Ausmaß mit Langzeitkomplikationen wie Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom korreliert.[10] Daher bedeuten erhöhte ALT-Spiegel bei HDV-Infizierten ein erhöhtes Risiko und damit einen besonderen Therapiebedarf; entsprechend kommt der Überwachung der ALT-Werte eine hohe Relevanz für die Beurteilung des klinischen Verlaufs zu.[5, 14] Wie die Operationalisierungen der Viruslast ist das biochemische Ansprechen aus Sicht von MYR ein patientenrelevanter Endpunkt im Sinne eines ausreichend validen, wenngleich nicht formal validierten Surrogates. Sowohl im Expertenkonsensus wurde die Bedeutung der ALT (neben HDV-RNA) als valider Surrogat-Endpunkt hervorgehoben [17], als auch die amerikanische Zulassungsbehörde betont aktuell die Bedeutung des Endpunkts HDV-RNA - in Kombination mit dem biochemischen Endpunkt ALT.[18]</p> <p>Der Endpunkt „<u>Leberfibrose</u>“ wurde aufgrund unzureichender Operationalisierung, aber auch „unklarer Patientenrelevanz“ nicht berücksichtigt. Dies ist für MYR nicht nachvollziehbar: Es wurden</p>	<p>Beim Endpunkt ALT-Normalisierung handelt es sich um einen Laborparameter, der nicht per se patientenrelevant ist.</p>

Stellungnehmer: MYR GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 36ff.	<p>verschiedene, klinisch etablierte Fibrose-Scores eingesetzt, die eine histologische Beurteilung vornehmen. HDV tritt stets zusammen mit Hepatitis-B auf und verläuft meist chronisch, mit häufig schwer verlaufender Lebererkrankung und erhöhter Wahrscheinlichkeit für das Auftreten schwerer Langzeitkomplikationen wie Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom.[5, 10, 13, 14] Die Leberzirrhose bildet sich dabei durch fortschreitende Inflammation mit eingehender Fibrotisierung des Gewebes aus. Die Leberfibrose ist somit ein wesentlicher Faktor der krankheitsbedingten Morbidität bei chronischer HDV-Infektion und entsprechend als unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt einzustufen.</p> <p>Die Erhebung des patientenrelevanten Endpunkts „Fibrose“ wurde mittels histologischer Bewertung von Leberbiopsien vorgenommen. Diese Methoden sind etabliert und gebräuchlich, um den Fibrosestatus/-grad der Leber zu beurteilen. Die Ergebnisse haben bei Virushepatitiden einen hohen prognostischen Wert bezüglich der klinischen Einstufung, des klinischen Verlaufs der Lebererkrankung, der Notwendigkeit einer Lebertransplantation und des Todes durch Lebererkrankung.[5, 11, 19-22] Die Methoden wurden zwar nicht spezifisch für HDV-induzierte Leberfibrose entwickelt und validiert, die Übertragbarkeit auf das</p>	<p>Die Operationalisierung der Erfassung der Fibrose bzw. Zirrhose wird aufgrund unklarer Einheitlichkeit bei der Bewertung der Leberbiopsie-Befunde und unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte in der Studie MYR203 nicht als adäquat eingeschätzt.</p>

Stellungnehmer: MYR GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendungsgebiet HDV-Infektion ist jedoch dadurch gegeben, dass hinsichtlich Pathophysiologie und Histologie der Leberfibrose keine wesentlichen Unterschiede zwischen chronischer HDV-Infektion und anderen Virushepatitiden bestehen.[23] Im Rahmen der Beratung zu Bulevirtid (EUnetHTA-Verfahren) wurde „Fibrose“ explizit vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt aufgeführt.[12]</p> <p>Die in der Nutzenbewertung benannten Punkte einer fehlenden einheitlichen Standardisierung, Erhebung nur in einer kleinen Teilpopulation und zu uneinheitlichen Erhebungszeitpunkten sind für MYR nachvollziehbar: In den Phase-2-Studien waren aufgrund der Invasivität die notwendigen Leberbiopsien nur optional im Studienprotokoll vorgesehen. Entsprechend erfolgte nur bei einem Teil der Patienten eine Leberbiopsie, so dass nur geringe Patientenzahlen analysiert werden konnten. Daher wurden die Ergebnisse im Modul 4A transparent dargestellt, aber nicht für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet. Dieser operative Punkt mindert jedoch nicht die grundsätzliche, sehr hohe Patientenrelevanz des Endpunkts „Leberfibrose“. Die Festlegung einer geeigneten Operationalisierung für eine Schwelle, ab der eine Fibrose patientenrelevant wird, ist für diese Bewertung unerheblich.</p>	<p>Die Operationalisierung der Erfassung der Fibrose bzw. Zirrhose wird aufgrund unklarer Einheitlichkeit bei der Bewertung der Leberbiopsie-Befunde und unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte in der Studie MYR203 nicht als adäquat eingeschätzt.</p>

Stellungnehmer: MYR GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 39ff. S. 69ff.	<p><u>2.2 Ergänzende Ergebnisse zu Sicherheits-Endpunkten</u></p> <p>Während dieser Endpunkt und seine Operationalisierungen in der Nutzenbewertung als valide bewertet wurden, wurde angemerkt, dass die Daten für eine separate Darstellung der Behandlungs- und gesamten Beobachtungsphase nicht vollständig verfügbar seien. Im Dossier wurde aus Gründen der möglichst vollständigen Erfassung aller sicherheitsrelevanter Ereignisse, ausschließlich die gesamte Studiendauer berichtet.</p> <p>Die in der Nutzenbewertung als fehlend beschrieben Analysen ausschließlich zur Behandlungsphase werden mit dieser Stellungnahme in Anhang 1 eingereicht. In Anhang 1, Abschnitt 5, sind zudem die Tabellen 23 bis 28 der Nutzenbewertung entsprechend ergänzt dargestellt.</p> <p>Es ergeben sich keine bewertungsrelevanten Änderungen des vorteilhaften Sicherheitsprofils von Bulevirtid.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	Die Angaben werden für das Amendment der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Stellungnehmer: MYR GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Endpunkte zur Morbidität, insbesondere „virologisches Ansprechen“ sowie „virologisches und biochemisches Ansprechen“ sind als patientenrelevant darzustellen. Der Endpunkt „Leberfibrose“ ist grundsätzlich patientenrelevant und entsprechend trotz beschränkter Datenbasis ergänzend darzustellen.</p> <p>Die ergänzenden, mit dieser Stellungnahme (Anhang 1) gelieferten Ergebnisse zu Sicherheits-Endpunkten für den Behandlungszeitraum sind transparent dargestellt. Sie bestätigen das vorteilhafte Sicherheitsprofil von Bulevirtid.</p>	<p>Das virologische Ansprechen ist ein für die Beurteilung des klinischen Verlaufs bedeutsamer Endpunkt und wird daher ergänzend dargestellt. Eine Validierung als Surrogatparameter liegt nicht vor. Es wurde in den beiden Studien als negatives HDV-RNA-PCR-Testergebnis oder eine Verringerung um $\geq 2\log_{10}$ IU/ml zum Ende der Behandlungsphase und zum Ende der Nachbeobachtungsphase operationalisiert.</p> <p>Die Operationalisierung der Erfassung der Fibrose bzw. Zirrhose wird aufgrund unklarer Einheitlichkeit bei der Bewertung der Leberbiopsie-Befunde und unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte in der Studie MYR203 nicht als adäquat eingeschätzt.</p> <p>In der Studie MYR203 wurde das virologische Ansprechen zudem als negatives HBV-DNA-Testergebnis operationalisiert, welches für die vorliegende Bewertung ebenfalls ergänzend betrachtet wird.</p>

Stellungnehmer: MYR GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die ergänzenden Angaben werden für das Amendment der Nutzenbewertung berücksichtigt.
G-BA S. 49ff.	<p>3) Verzerrungspotential</p> <p><u>3.1 Studien-/Analyseprotokolländerungen</u></p> <p>In Tabelle 9 sieht die Nutzenbewertung des G-BA auf Studienebene sowohl für die Studie MYR202 als auch MYR203 ein hohes Verzerrungspotential. So werden jeweils Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung damit begründet, dass keine Angaben zum Datenschnitt identifiziert werden konnten und dass Änderungen nach der letzten Visite durchgeführt wurden. Aus Sicht von MYR ist diese Bewertung nicht nachvollziehbar: So sind Änderungen am SAP und der Auswertungsstrategie – unabhängig von der letzten Studienvisite des letzten Patienten – gängige und zulässige GCP-konforme Praxis, wenn sie vor Datenbankschluss erfolgen. Ein Teil der Änderungen erfolgte auf expliziten Wunsch der Zulassungsbehörde EMA, siehe hierzu auch das zusammenfassende</p>	<p>Auch wenn eine Bulevirtid-Monotherapie gemäß Zulassung in Frage kommt, bleibt unklar, inwieweit die zugrundeliegende Hepatitis-B-Infektion bei den im Bulevirtid-Arm eingeschlossenen Patienten ebenfalls einer Behandlung hätte zugeführt werden müssen. Aufgrund der randomisierten Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsarmen ist davon auszugehen, dass eine entsprechende Behandlung angezeigt gewesen wäre. Die Ergebnisse des Vergleiches sind daher mit Unsicherheiten behaftet. Hinzu kommen Unsicherheiten 5 aufgrund der explorativen Vorgehensweise bei der Durchführung der Studie, hier sind insbesondere die umfangreichen Protokolländerungen nach der letzten Studienvisite zu berücksichtigen. Durch Zustimmung einer Teilnahme an der</p>

Stellungnehmer: MYR GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 49/50	<p>Dokument, das die Änderungen und Analysen für die EMA zu den Studien MYR202 und MYR203 darstellt (siehe Modul 5 Dossier). Für die Studie MYR202 datiert der finale SAP auf den 13.11.2018, die Analysen erfolgten am 23.05.2019. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann damit ausgeschlossen werden.</p> <p>Für die Studie MYR203 datiert das letzte SAP-Amendment auf den 13.08.2019 und ergänzt die durchgeführten Analysen. Ein von der EMA Anfang 2020 durchgeführter GCP-Audit verlief ohne „major findings“. Eine Angabe von Datenschnitten ist nicht sinnvoll und daher nicht zu finden, da in den bewertungsrelevanten Studien MYR202 und MYR203 (Gruppen A-D) die Analyse aller Patienten nach Abschluss der geplanten Beobachtungsdauer erfolgte, es also nur einen Datenschnitt zum Ende der Studie gibt. Beide Studien sind abgeschlossen, so dass auch keine Folgedatenschnitte erfolgen können.</p> <p><u>3.2 Randomisierung</u></p> <p>In der Studie MYR202 wird eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz aufgrund der fehlenden Darstellung im SAP und Teilnahme an der PK-Substudie in der Nutzenbewertung als</p>	<p>Pharmakokinetik-Substudie wird der Patient bzw. die Patientin in einen der Interventionsarme randomisiert. Eine Teilnahme im Kontrollarm ist damit ausgeschlossen. Aus diesem Grund ist eine zufällige Verteilung der Teilnehmenden in die Behandlungsarme, die eigentlich dem Randomisierungsprinzip entspricht, nicht mehr möglich, da die Möglichkeit zur aktiven Entscheidung für eine Zuteilung in einen der drei Interventionsarme besteht. In den Baseline-Charakteristika finden sich Imbalancen zwischen den Behandlungsarmen, die aufgrund der geringen Fallzahlen jedoch schwer interpretierbar sind. Die individuellen Beobachtungszeiten waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen.</p>

Stellungnehmer: MYR GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht erfüllt gesehen. Dieser Punkt wird in einem geplanten CSR-Amendment adressiert (eingereicht mit Modul 5 des Dossiers): Die ersten 48 Teilnehmer der Studie wurden vor dem Start der PK-Substudie randomisiert. Nach Initiierung der PK-Substudie wurden die 47 nicht an der Substudie-teilnehmenden Patienten in die Studienarme A bis D 1:1:1:1 randomisiert. Die 25 Patienten mit Einwilligung wurden in die Arme A bis C randomisiert, wie im Studienprotokoll festgelegt.</p> <p>Zwar besteht durch dieses Vorgehen grundsätzlich ein Risiko einer Störung der Randomisierung, jedoch sind die Baseline-Charakteristika der randomisierten Arme gut balanciert, so dass kein Einfluss auf Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte zu erwarten ist. Zudem bestanden keine spezifischen Kriterien oder Prozeduren zur Auswahl der Patienten für die PK-Substudie: allen Patienten wurde eine Teilnahme vorgeschlagen, die Entscheidung zur Teilnahme basierte ausschließlich auf der Zustimmung des Patienten.</p> <p>Auch für die Studie MYR203 wird in der Nutzenbewertung eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz aufgrund der Teilnahme an der PK-Substudie als nicht erfüllt gesehen. Dieser Punkt ist –analog zur Studie MYR202 - in einem zusammenfassenden</p>	<p>Durch Zustimmung einer Teilnahme an der Pharmakokinetik-Substudie wird der Patient bzw. die Patientin in einen der Interventionsarme randomisiert. Eine Teilnahme im Kontrollarm ist damit ausgeschlossen. Aus diesem Grund ist eine zufällige Verteilung der Teilnehmenden in die Behandlungsarme, die eigentlich dem Randomisierungsprinzip entspricht, nicht mehr möglich, da die Möglichkeit zur aktiven Entscheidung für eine Zuteilung in einen der drei Interventionsarme besteht.</p>

Stellungnehmer: MYR GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 84	<p>Dokument, das die Änderungen und Analysen für die EMA zu den Studien MYR202 und MYR203 darstellt, adressiert (siehe Modul 5 Dossier). Zwar besteht grundsätzlich ein Risiko einer Störung der Randomisierung, jedoch sind die Baseline-Charakteristika der randomisierten Arme gut balanciert, so dass kein Einfluss auf Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte zu erwarten ist.</p> <p>Die in der Nutzenbewertung hervorgehobenen Imbalancen zwischen Gruppe A und D bei Studie MYR203 sind nicht als Ausdruck des Verzerrungspotentials zu werten, sondern untermauern die Auswahl der relevanten Vergleichsgruppen (siehe Punkt 1 der Stellungnahme): Für die Studie MYR203 sollen daher die Studienarme Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFNα (Gruppe B) und die Vergleichsgruppe Best Supportive Care mit HBV-Begleittherapie PegIFNα (Gruppe A) im Fokus stehen, für die kein Zweifel an der Randomisierung besteht und somit ein niedriges Verzerrungspotential vorliegt.</p> <p><u>3.3 Endpunktebene: Ergebnisgesteuerte Berichterstattung und Verblindung</u></p>	<p>Der Studienarm mit der Bulevirtid/Peginterferon-alfa-2a-Kombinationstherapie entspricht nicht der zulassungskonformen Anwendung von Bulevirtid. Relevant für die Nutzenbewertung ist daher der Vergleich Bulevirtid 2mg/d vs. Peginterferon-alfa-2a.</p>

Stellungnehmer: MYR GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 49ff.	<p>Zur Frage einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auf Studienebene wurde bereits unter Punkt 3.1 Stellung genommen. Auf Endpunktebene wurde für die Studie MYR202 für die Endpunkte HDV-RNA und HBsAg aufgrund der Änderungen, die zur Vergleichbarkeit der Studienauswertungen mit der Studie MYR203 erfolgten, ein Hinweis für ergebnisgesteuerte Berichterstattung festgestellt. Aus Sicht von MYR ist diese Bewertung nicht nachvollziehbar: So sind Änderungen am SAP und der Auswertungsstrategie –unabhängig von der letzten Studienvisite des letzten Patienten – gängige und zulässige Praxis, wenn sie vor Datenbankschluss erfolgen. So sieht es auch die entsprechende Leitlinie der EMA vor.[24] Ein Teil der Änderungen erfolgte auf expliziten Wunsch der Zulassungsbehörde EMA (siehe auch Punkt 3.1 der Stellungnahme). Schließlich vermeidet das als „ergebnisgesteuerte Berichterstattung“ bewertete Entfernen des Endpunkts „HBsAg“ die unnötige Darstellung nicht aufgetretener Ereignisse.</p> <p>Für die Studie MYR203 wurden in der Nutzenbewertung aufgrund der fehlenden Nennung von Datenschnitten und Änderungen im SAP vor Datenbankschluss Hinweise für ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei den Endpunkten zum virologischen und</p>	<p>Die Aussagekraft der Nachweise ist aufgrund der geringen Patientenzahl in beiden Studien, des jeweils offenen Studiendesigns und den oben erläuterten Problematiken bei der Randomisierung eingeschränkt. Aus den genannten Unsicherheiten resultiert eine hohes Verzerrungspotenzial.</p>

Stellungnehmer: MYR GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 50/51	<p>serologischen Ansprechen gesehen. Wie bereits unter 3.1 dargestellt, ist eine Angabe von Datenschnitten nicht sinnvoll und daher nicht zu finden, da in den bewertungsrelevanten Studien MYR202 und MYR203 (Gruppen A-D) die Analyse aller Patienten nach Abschluss der geplanten Beobachtungsdauer erfolgte. Änderungen am SAP und der Auswertungsstrategie –unabhängig von der letzten Studienvsiste des letzten Patienten – sind gängige und zulässige Praxis, wenn sie vor Datenbankschluss erfolgen.[24] Auch für die Studie MYR203 erfolgte ein Teil der Änderungen auf expliziten Wunsch der Zulassungsbehörde EMA. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.</p> <p>Des Weiteren wird in der Nutzenbewertung -insbesondere auch für die HDV-RNA- festgestellt: „Es kann bei dem Laborparameter nicht abschließend geklärt werden, inwieweit eine fehlende Verblindung Einfluss auf das Verzerrungspotential hat.“ Für MYR ist nicht nachvollziehbar, welcher Einfluss sich auf das Ergebnis einer – qualitätsgesicherten und validierten – Laboruntersuchung wie beispielsweise der PCR von HDV-RNA und HBV DNA aus einer potentiellen Kenntnis einer Gruppenzugehörigkeit ergeben könnte.</p>	<p>Die Aussagekraft der Nachweise ist u.a. aufgrund des jeweils offenen Studiendesigns eingeschränkt.</p>

Stellungnehmer: MYR GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die jeweiligen biologischen/chemischen Prozesse erfolgen im Zentrallabor unabhängig von der – potentiellen – Kenntnis einer Gruppe und sind damit unabhängig von der Verblindung unverzerrt, sofern kein bewusster Betrug bei der Analyse stattfindet. Hinsichtlich der Laboruntersuchung(en) ist Folgendes festzuhalten:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Bestimmung erfolgte jeweils in einem Zentrallabor, das an externer Qualitätssicherung (z.B. INSTAND-Ringversuch, siehe Appendix 16.1.10 der CSRs MYR202 und MYR203) teilnahm.• Zudem fand ein Audit der Labors statt. Beispielsweise in Studie MYR202 Hannover am 15.08.2017 (Appendix 16.1.8, CSR MYR202).• Es kamen validierte, CE-zertifizierte kommerziell verfügbare Tests zum Einsatz. <p>Bei Studie MYR201 [HDV] fehlt bei der Darstellung des Verzerrungspotentials eine Berücksichtigung des Punkts, dass das Studienprotokoll des HDV-Teils der Studie als Amendments 2.3 bzw. #5 bis #6.2 angelegt wurde. Dieser Punkt sollte unter „sonstige, das</p>	

Stellungnehmer: MYR GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.52	<p>Verzerrungspotential beeinflussende Punkte“ berücksichtigt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Auf Studienebene ist das Verzerrungspotential der Studien MYR202 und MYR203 als niedrig zu bewerten: SAP-Änderungen erfolgten GCP-konform vor Datenbankschluss und dienten der Harmonisierung der Studien. Diese Änderungen erfolgten auf expliziten Wunsch der Zulassungsbehörde, so dass kein Zweifel an der ergebnisunabhängigen Berichterstattung bestehen kann. Eine Angabe von Datenschnitten ist nicht sinnvoll, da in den bewertungsrelevanten Studien MYR202 und MYR203 (Gruppen A-D) die Analyse aller Patienten nach Abschluss der geplanten Beobachtungsdauer erfolgte. Mit Abschluss der Studien sind keine weiteren Datenschnitte möglich.</p> <p>Die Randomisierung ist trotz möglicher Verzerrungen durch die PK-Substudie angemessen, es finden sich keine Imbalancen bei den Baseline-Charakteristika der Patienten.</p>	<p>Die Aussagekraft der Nachweise ist aufgrund der geringen Patientenzahl in beiden Studien, des jeweils offenen Studiendesigns und den oben erläuterten Problematiken bei der Randomisierung eingeschränkt. Aus den genannten Unsicherheiten resultiert ein hohes Verzerrungspotenzial.</p>

Stellungnehmer: MYR GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auf Endpunktebene besteht jedenfalls für die virologischen und biochemischen Kenngrößen wie HDV-RNA mittels PCR ein niedriges Verzerrungspotential: Qualitätsgesicherte Laboruntersuchungen bleiben auch durch eine potentielle Kenntnis einer Gruppenzugehörigkeit unverzerrt.</p> <p>Bei der Studie MYR201 [HDV] ist für das Verzerrungspotential die Anlage mittels Amendments als geeignet zu berücksichtigen.</p>	
NA	<p>4) Medizinische Leitlinien: Aktualisierung</p> <p>Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lagen zwar die im Dossier dargestellten internationalen Leitlinien vor, wie insbesondere die EASL Leitlinie [10], die deutsche S3-Leitlinie der Hepatitis-B-Virusinfektion aus dem Jahr 2011 war jedoch veraltet, da diese seit mehr als 5 Jahren nicht aktualisiert wurde (https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-011.html; Link überprüft 07.12.2020).</p>	<p>Das Ausmaß des Zusatznutzens wird bei Orphan-Arzneimitteln unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.</p>

Stellungnehmer: MYR GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Derzeit erfolgt deshalb eine Aktualisierung dieser deutschen S3-Leitlinie zu Hepatitis-B-Virusinfektion, die Konsultationsfassung liegt seit dem 07.12.2020 vor.[11] Diese nennt Bulevirtid als erste zugelassene Therapie für HDV-Patienten mit kompensierter Lebererkrankung und verweist für Details zum Einsatz von Bulevirtid auf ein zukünftiges Addendum.[11]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der Evidenz aus den aktuellen deutschen Leitlinien, sobald vorliegend.</p>	
IQWiG S. 4ff.	<p>5) Epidemiologie und EBM-Ziffer für PCR</p> <p><u>5.1 Patientenzahl</u></p> <p>Das IQWiG stellt zunächst die im Dossier (Modul 3A) verwendeten 3 Ansätze zur Bestimmung der Patientenzahl dar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Literaturansatz (308-1.055), 	

Stellungnehmer: MYR GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 8f.	<ul style="list-style-type: none"> • Inzidenzansatz (1.657-2.071) und • Prävalenz-Verhältnis-Ansatz (2.293-4.777). <p>Dabei fokussiert sich das IQWiG auf die Bewertung der Ober- und Untergrenze. Als eine Unsicherheit wird eine mögliche Zunahme der Patientenzahl seit 2015 durch Zuzüge aus Endemiegebieten genannt. Während eine solche Möglichkeit theoretisch besteht, erscheint sie aus Sicht von MYR nicht wahrscheinlich: Zum einen hängt der Gesamteffekt sehr stark von der jeweiligen Region ab.[25] Zum anderen erfolgen basierend auf § 62 Asylgesetz (AsylG) regelhaft serologische Untersuchungen auf HBV-Infektion bei in Deutschland Asylsuchenden: Entsprechend werden Menschen mit HBV-Infektion und in der Folge auch chronische HDV-Infektionen in den Statistiken des RKI erfasst.[26] Die „Dunkelziffer“ von Infektionen sollte insofern deutlich unter der der Allgemeinbevölkerung liegen. Die Fallzahlen des RKI zeigen aber keinen klaren Trend ab 2015, siehe Abbildung 2, S. 24 Modul 3A (https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx, Link überprüft 07.12.2020). Die Fallzahlen bei Krankenhausfällen (Abbildung 6, Modul 3A) und die Fallzahlen bei Blutspendern (Abbildung 5, Modul 3A) sind seit vielen Jahren in Deutschland sogar klar rückläufig. Insgesamt ist daher –auch vor dem Hintergrund einer seit ~25 Jahren</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer geht von den Prävalenzdaten für Hepatitis-B-Infektion aus und zieht dann zur Berechnung des HDV-Anteils für die untere Grenze von Literaturangaben und für die obere Grenze von den Prävalenzdaten des Robert-Koch-Instituts heran. Die Angaben sind jedoch in Hinsicht auf die Zielpopulation des Anwendungsgebietes mit großen Unsicherheiten behaftet. Dies ist zum einen darin begründet, dass die Einschränkung auf Patienten mit kompensierter Lebererkrankung bei der Berechnung nicht berücksichtigt wurde. Zum anderen bestehen Unsicherheiten aufgrund eingeschränkter Aktualität der Daten und aufgrund unklarer Übertragbarkeit der in den Quellen untersuchten Population auf die GKV-Gesamtpopulation und der herangezogenen Inzidenzdaten auf die Prävalenz. Zudem wurde nicht das Kriterium des HDV-RNA-Nachweises gemäß Zulassung, sondern ein Antikörpernachweis bei den untersuchten Patienten für die Berechnung des HDV-Anteils berücksichtigt</p>

Stellungnehmer: MYR GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>empfohlenen Impfung gegen Hepatitis B – in Zukunft nicht mit einer deutlichen Zunahme der Patientenzahl, auch nicht durch Migration, zu rechnen.</p> <p>Bei den vom IQWiG als Unsicherheiten aufgeführten Punkte der HBV-Last und Anteilswert von HDV-RNA bestehen naturgemäß Unsicherheiten. Zwar wurden bestmögliche bevölkerungsbasierte Analysen verwendet wie aus Screening-Programmen, es bleiben aber die vom IQWiG benannten Unsicherheiten. Deshalb wurde auf mehrere Ansätze zurückgegriffen, da auch die Meldezahlen des RKI –trotz Meldepflicht– nur begrenzt belastbar sind. Für 2019 wurden nur 65 neue Fälle bundesweit gemeldet (Abbildung 2, S. 24 Modul 3A).</p> <p>Zur weiteren Untersuchung der Frage der prävalenten Patienten wurde neben der Dossiererstellung auch eine Analyse von Krankenkassendaten durchgeführt. Diese Analyse bezieht sich auf das Jahr 2018 und ermittelt, basierend auf dem ICD-Kode für chronische HDV-Infektion und unter Berücksichtigung des M2Q-Kriteriums, eine Prävalenz von 2.525 Patientinnen und Patienten in Deutschland. Die Details der Analyse und Methodik finden sich in Anhang 2. Diese Zahlen unterstützen aus Sicht von MYR stark die im Dossier mit drei verschiedenen anderen Ansätzen ermittelten 2.543</p>	<p>Die Angaben sind jedoch in Hinsicht auf die Zielpopulation des Anwendungsgebietes mit großen Unsicherheiten behaftet.</p>

Stellungnehmer: MYR GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 8	<p>Patienten (Spanne: 308 bis 4.777) in der GKV. Die verbleibende Unsicherheit der Patientenzahl kommt durch die große Weite der angegebenen Spanne zum Ausdruck.</p> <p>Einen sehr wichtigen Punkt zur Zielpopulation von Bulevirtid merkt das IQWiG an: Es sind nur Patienten mit <u>kompensierter Lebererkrankung im Anwendungsgebiet</u> beinhaltet.[1] Entsprechend müsste der Anteil von Patienten mit dekomensierter Lebererkrankung ausgeschlossen werden und die angegebene Patientenzahl stellt eine Überschätzung dar. Da keine belastbaren – bevölkerungsbasierten – Daten zum Anteil von Patienten mit dekomensierter Lebererkrankung vorlagen, kann hierzu aus Sicht von MYR keine verlässliche Quantifizierung erfolgen.</p> <p><u>5.2 Notwendigkeit einer EBM-Ergänzung (HDV-RNA PCR)</u></p> <p>Im Dossier wurde im Modul 3A unter 3.5 keine Notwendigkeit einer Ergänzung des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) für ärztliche Leistungen angegeben. Dabei wurde davon ausgegangen, dass eine HDV-RNA-Testung bei betroffenen Patienten regelhaft bereits vor Therapiebeginn erfolgt und eine Erstattung der ärztlichen</p>	<p>Gemäß 5. Kapitel § 17 Absatz 4 VerfO wurden dem Bewertungsausschuss die Angaben zur Prüfung eines</p>

Stellungnehmer: MYR GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modul 3A, 3.5	<p>Leistung gegeben ist. Vor der Einführung von Bulevirtid bestand keine Therapiemöglichkeit, entsprechend scheint dies jedoch nicht regelhaft der Fall zu sein. Für HBV und HCV besteht eine entsprechende EBM-Ziffer, die GOP „32823 Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukeosidanaloga“. Eine regelhafte Erstattung einer HDV-RNA PCR ist hingegen bisher nicht möglich.</p> <p>Die Fachinformation von Bulevirtid verlangt unter 4.1. jedoch zwingend einen HDV-RNA Nachweis: <i>„angewendet zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden.“</i> [1]</p> <p>Eine HDV-RNA-Bestimmung mittels PCR ist daher obligat, da dieser RNA-Nachweis laut arzneimittelrechtlicher Zulassung zwingende Voraussetzung für den Einsatz des derzeit einzigen zur Behandlung der chronischen HDV-Infektion zugelassenen Arzneimittels ist. Aufgrund der Vorgeiflichkeit der arzneimittelrechtlichen Zulassung muss auch die für den Einsatz von Bulevirtid notwendige Testung zulasten der GKV erbringbar sein, da die Testung einerseits und die</p>	Anpassungsbedarfs des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen nach § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V zugeleitet.

Stellungnehmer: MYR GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendung des Arzneimittels andererseits als eine Einheit betrachtet werden müssen. Die PCR Testung auf HDV-RNA gehört als eine Maßnahme, die für die Erstellung der Diagnose bzw. die Vorbereitung der Arzneimittelbehandlung erforderlich ist, ebenso zur Krankenbehandlung im Sinne des § 27 Abs. 1 SGB V sowie die Krankenbehandlung mit dem Arzneimittel selbst.</p> <p>Der Aufwand für eine HDV-RNA-Bestimmung berechnet sich in der GOÄ wie folgt: Detektion mit erregerspezifischer Sonde (4785/17,49 €), Detektion mit Sonde Ausschluss Inhibitor (4785/17,49 €), Hepatitis D: HDV-Blut- RNA-Nachweis mittels RT-PCR (4783/29,14 €), Isolierung von Nukleinsäure aus Untersuchungsmaterial (4780/54,46 €) und RNA-Transkription (4782/29,14 €). Der gesamte Betrag beträgt 145,72 €.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Verwendung der ermittelten 2.543 Patienten (Spanne: 308 bis 4.777), auch unter Berücksichtigung der eingereichten Analyse von Krankenkassendaten (2.525 Patienten).</p> <p>Einführung einer EBM-Ziffer für die Bestimmung der HDV-RNA mittels PCR.</p>	

Literaturverzeichnis

1. MYR GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Hepcludex [online]. 6.2020. [Aufgerufen am 14.12.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hepcludex-epar-product-information_de.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Bulevirtid [online]. 2020. [Aufgerufen am 01.12.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3937/2020-12-01_Nutzenbewertung-G-BA_Bulevirtid_D-579.pdf.
3. IQWiG. IQWiG-Berichte - Nr. 1000 - Bulevirtid (chronische Hepatitis D) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V [online]. 2020. [Aufgerufen am 01.12.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3938/2020-12-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Bulevirtid_D-579.pdf.
4. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin, 18. uli 2019 / Nr. 29 [online]. 2019. [Aufgerufen am 14.12.2020]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/29_19.pdf?blob=publicationFile.
5. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology. 2018 Apr;67(4):1560-99.
6. WHO. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection Geneva[online]. 2015. [Aufgerufen am 14.12.2020]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26225396>.
7. Roche. Fachinformation Pegasys (Peginterferon alfa-2a) [online]. 10.2020. [Aufgerufen am 14.12.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006737>.
8. Gilead. Fachinformation Vemlidy (Tenofovirafenamid) [online]. 9.2020. [Aufgerufen am 14.12.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021486>.
9. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Hepcludex EMEA/H/C/004854/0000 [online]. 2020. [Aufgerufen am 14.12.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hepcludex-epar-public-assessment-report_en.pdf.
10. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of hepatology. 2017 Aug;67(2):370-98.Epub 2017/04/22.
11. Cornberg M, Sandmann L, Protzer U, Niederau C, Tacke F, Berg T, et al. Konsultationsfassung vom 7.12.2020: S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion (AWMF-Register-Nr. 021-11) [online]. 2020. [Aufgerufen am 08.12.2020]. URL: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2020/12/1-HBV-Leitlinie_07.12.2020_Konsultationsfassung.pdf.

12. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). EUnetHTA Joint Action 3 WP5A, FINAL CONSOLIDATED HTA ED WRITTEN RECOMMENDATIONS EUnetHTA Parallel Consultation Consolidated, APPLICANT: Myr GmbH, PRODUCT: Myrcludex / Bulevirtide, INDICATION: Treatment of patients with chronic HDV infection.Final document 12/06/2018. 2018.
13. Farci P, Niro GA. Current and Future Management of Chronic Hepatitis D. *Gastroenterology & hepatology*. 2018 Jun;14(6):342-51.Epub 2018/09/01.
14. Gilman C, Heller T, Koh C. Chronic hepatitis delta: A state-of-the-art review and new therapies. *World journal of gastroenterology*. 2019 Aug 28;25(32):4580-97.Epub 2019/09/19.
15. Keskin O, Wedemeyer H, Tuzun A, Zachou K, Deda X, Dalekos GN, et al. Association Between Level of Hepatitis D Virus RNA at Week 24 of Pegylated Interferon Therapy and Outcome. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015 Dec;13(13):2342-49 e1-2.Epub 2015/06/06.
16. 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 (Neubewertung nach Fristablauf), 22. März 2019 [online]. 2019. [Aufgerufen am 14.12.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5648/2019-03-22_AM-RL-XII_Tenofoviralfenamid_D-394_TrG.pdf.
17. Yurdaydin C, Abbas Z, Buti M, Cornberg M, Esteban R, Etzion O, et al. Treating chronic hepatitis delta: The need for surrogate markers of treatment efficacy. *Journal of hepatology*. 2019 May;70(5):1008-15.
18. Food and Drug Administration (FDA). Chronic Hepatitis D Virus Infection: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry (Draft Guidance Document) [online]. 2019. [Aufgerufen am 14.12.2020]. URL: <https://www.fda.gov/media/132137/download>.
19. Everhart JE, Wright EC, Goodman ZD, Dienstag JL, Hoefs JC, Kleiner DE, et al. Prognostic value of Ishak fibrosis stage: findings from the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Hepatology*. 2010 Feb;51(2):585-94.Epub 2010/01/27.
20. Sebastiani G, Gkouvatsos K, Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World journal of gastroenterology*. 2014 Aug 28;20(32):11033-53.Epub 2014/08/30.
21. Axley P, Mudumbi S, Sarker S, Kuo YF, Singal AK. Patients with stage 3 compared to stage 4 liver fibrosis have lower frequency of and longer time to liver disease complications. *PloS one*. 2018;13(5):e0197117.Epub 2018/05/11.
22. Li Y, Huang YS, Wang ZZ, Yang ZR, Sun F, Zhan SY, et al. Systematic review with meta-analysis: the diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016 Feb;43(4):458-69.Epub 2015/12/17.
23. Verme G, Amoroso P, Lettieri G, Pierri P, David E, Sessa F, et al. A histological study of hepatitis delta virus liver disease. *Hepatology*. 1986 Nov-Dec;6(6):1303-7.Epub 1986/11/01.

24. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 9: Statistical Principles for Clinical Trials, CPMP/ICH/363/96 [online]. 1998. [Aufgerufen am 14.12.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf.
25. Coppola N, Alessio L, Onorato L, Sagnelli C, Sagnelli E, Pisaturo M. HDV infection in immigrant populations. J Med Virol. 2019 Dec;91(12):2049-58.
26. Bundesregierung DB-Ad. Kleine Anfrage der Abgeordneten Dr. Wieland Schinnenburg, Michael Theurer, Grigorios Aggelidis, weiterer Abgeordneter und der Fraktion der FDP – Drucksache 19/17502 – Stand der Umsetzung der Strategie zur Eindämmung von HIV, Hepatitis B und C und anderen sexuell übertragbaren Infektionen (BIS 2030) [online]. 2020. [Aufgerufen am 14.12.2020]. URL: <https://dip21.bundestag.de/dip21/btd/19/182/1918210.pdf>.

5.2 Stellungnahme Roboscreen GmbH, Leipzig

Datum	11.12.2020
Stellungnahme zu	<i>Bulevirtid - 2020-09-01-D-579</i>
Stellungnahme von	<i>Roboscreen GmbH, Leipzig, Deutschland</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roboscreen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Anwendung von Bulevirtid (HEPCLUDEX®) zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, soll bei Patienten erfolgen, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden. Eine Notwendigkeit der Testung auf HDV RNA zur Bestätigung einer aktiven HDV-Infektion und zur Verifizierung des Ansprechens auf eine Therapie wird sowohl in der bisherigen wie auch in der Konsultationsfassung der S3-Leitlinie der DGVS (1,2) und in Treating chronic hepatitis delta: The need for surrogate markers of treatment efficacy, Journal of Hepatology 2019 vol. 70 j 1008–1015 (3) beschrieben. Bisher beinhaltet der EBM keine Labor-Ziffer für die Erstattung der Analyse auf HDV RNA, wohingegen für die gleichartige Analysen im Rahmen der Behandlung von Hepatitis-C und Hepatitis-B (HDV kommt ausschließlich im Zusammenhang mit Hepatitis-B vor) die Ziffer 32823 für die Erstattung der Analyse von den Laboratorien genutzt werden kann. Es wird daher als notwendig angesehen, ebenso eine Labor-Ziffer für den HDV RNA Nachweis zu schaffen oder die Anwendung der Ziffer 32823 auch für den HDV RNA Nachweis zu ermöglichen, damit einerseits die Grundlage zur Anwendung des Orphan Drugs Bulevirtid (HEPCLUDEX®) gelegt wird und andererseits der Therapieerfolg durch den Nachweis der Abnahme der HDV RNA verifiziert werden kann.</p>	<p>Gemäß 5. Kapitel § 17 Absatz4 VerfO wurden dem Bewertungsausschuss die Angaben zur Prüfung eines Anpassungsbedarfs des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen nach § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V zugeleitet.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1 - Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; AWMF-Register-Nr.: 021/011; Prophylaxis, Diagnosis and Therapy of Hepatitis B Virus Infection –The German Guideline; <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1273462> Published online 11.7.2011 Z Gastroenterol 2011; 49: 871–930 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York ·ISSN 0044-2771

2 – Konsultationsfassung vom 7.12.2020: S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion (AWMF-Register-Nr. 021-11); https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2020/12/Leitlinienreport-Hepatitis-B_02.12.20_Konsultationsfassung.pdf

3 - Treating chronic hepatitis delta: The need for surrogate markers of treatment efficacy; Journal of Hepatology 2019 vol. 70 j 1008–1015; <https://www.journal-of-hepatology.eu/action/showPdf?pii=S0168-8278%2818%2932641-2>

5.3 Stellungnahme Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.

Datum	16.12.2020
Stellungnahme zu	Hepcludex® (Bulevirtid, chronische Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion, HDV-RNA-positiv)
Stellungnahme von	<p style="text-align: center;">dagnä</p> <p style="text-align: center;">Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.</p> <p>Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)</p> <p>Für den Vorstand: Dr. med. Stefan Mauss Nürnberger Str. 16 10789 Berlin</p> <p>Fon: 030 – 398 01 93 - 0 Fax: 030 – 398 01 93 - 20 Mail: verein@dagnae.de www.dagnae.de</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die chronische Hepatitis D Virus (HDV)-Infektion ist in Deutschland eine seltene Koinfektion von Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis B und in der Regel von Menschen mit Migrationshintergrund aus Endemiegebieten. Die chronische Hepatitis D ist durch eine aggressivere Verlaufsform als die chronische Hepatitis B gekennzeichnet. Ein rascheres Fortschreiten zu einer Leberzirrhose im Verlauf von Jahrzehnten ist die Regel (1).</p> <p>Interferon alfa erreicht nur selten eine Ausheilung der Hepatitis D (2). Die antivirale Therapie der Koinfektion mit dem Hepatitis B-Virus mit Nucleos(t)id-Analoga – auch in Kombination mit Interferon alfa – ist ohne zusätzlichen nachweisbaren Erfolg auf den Verlauf der Hepatitis D-Infektion (3). Weitere Therapieoptionen stehen bisher nicht zur Verfügung. Hinzu kommt, dass die Produktion von pegyliertem Interferon alfa-2a, also der aktuellen Anwendungsform, eingestellt wurde und die Verfügbarkeit von pegyliertem Interferon alfa-2a in 2022 endet. Aus diesen Gründen sind neue Therapieoptionen für die chronische Hepatitis D zur Patientinnen- und Patientenversorgung besonders wichtig.</p> <p>Bulevirtid ist nach den vorgelegten Studiendaten ein antivirales Medikament, dessen Wirkungsmechanismus auf der Blockade des menschlichen Rezeptors des HDV beruht. Eine unter Therapie anhaltende Hemmung der HDV-Replikation und ein damit einhergehender Abfall der GPT wurde für die Mehrzahl der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in den Dosierungen von 2 mg/Tag und höher gezeigt. Allerdings gab es auch Patientinnen und Patienten mit suboptimalem Ansprechen, für welche das weitere sinnvolle Vorgehen ungeklärt ist. Im Raum stehen Optionen wie Dosiserhöhungen oder Therapieabbrüche.</p>	<p>Die Angaben zu Therapialternativen und Wirkmechanismus werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zulassungskonform ist allein die Dosierung von 2 mg/d Bulevirtid, die daher in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt wird.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In den von der Fallzahl her kleinen und der Therapiedauer begrenzten Studien, die der europäischen Zulassung zugrunde lagen, wurden bisher weder die optimale Therapiestrategie und -dosierung für die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten noch die notwendige Therapiedauer geklärt. Auch sind die Sicherheitsdaten durch die Zahl der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer und den teilweise parallelen Einsatz des nebenwirkungsreichen Interferon limitiert.</p> <p>Eine antivirale Wirkung von Bulevirtid auf HDV ist jedoch offensichtlich, allerdings wird der Endpunkt der HDV-Therapie eines HBsAg-Verlustes nicht induziert. Bemerkenswert ist, dass das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) diesen stabilen Endpunkt einer HDV-Therapie nicht als patientenrelevant einstuft, eine passagere Reduktion der HDV-RNA jedoch sehr wohl. Viele Kritikpunkte des IQWiG sind durch die Limitationen des Studiendesigns insgesamt nachvollziehbar.</p> <p>Zusammenfassend ist Bulevirtid jedoch – trotz der für eine „orphan drug designation“ typischen Studienmängel – die einzige in Deutschland über 2021 hinaus verfügbare zugelassene Therapieoption für die chronische Hepatitis D. Weitere Erkenntnisse sollten durch noch laufende Studien und durch die konditionelle Zulassung durch die EMA verpflichtenden Kohortendaten generiert werden. In der Gesamtschau ist ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Bulevirtid gerechtfertigt.</p> <p>Eine praxisrelevante Anmerkung: Die Bestimmung der HDV-RNA, die für die Diagnose und Therapie der Hepatitis D entscheidend ist, ist keine im EBM hinterlegte Abrechnungsziffer – was wiederum im Widerspruch zur Zulassung von Bulevirtid steht, in der die Bestimmung der HDV-RNA obligat ist.</p>	<p>Der Endpunkt serologisches Ansprechen (HBsAg) wurde in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt aufgrund unklarer Patientenrelevanz und unklarer Validität als Surrogatendpunkt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet, der EMA weitere klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Bulevirtid zur Prüfung vorzulegen, die für die Bewertung des Zusatznutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können. Die Befristung des Beschlusses ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der gegenüber der Zulassungsbehörde zu erbringenden Nachweise hinsichtlich Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.</p> <p>Gemäß 5. Kapitel § 17 Absatz4 VerfO wurden dem Bewertungsausschuss die Angaben zur Prüfung eines Anpassungsbedarfs des einheitlichen</p>

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen nach § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V zugeleitet.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- 1) Alvarado-Mora MV, Locarnini S, Rizzetto M, Rebello Pinho JR An update on HDV: virology, pathogenesis and treatment. *Antivir Ther* 2013;18:541-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23792471/>
- 2) Farci P, Chessa L, Balestrieri C, Serra G, Lai ME. Treatment of chronic hepatitis D. *J Viral Hepat*. 2007;14 Suppl 1:58-63. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17958644/>
- 3) Wedemeyer H, Yurdaydin C, Hardtke S, Caruntu FA, Curescu MG, Yalcin K, Akarca US, Gürel S, Zeuzem S, Erhardt A, Lüth S, Papatheodoridis GV, Keskin O, Port K, Radu M, Celen MK, Idilman R, Weber K, Stift J, Wittkop U, Heidrich B, Mederacke I, von der Leyen H, Dienes HP, Cornberg M, Koch A, Manns MP; HIDIT-II study team. Peginterferon alfa-2a plus tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis D (HIDIT-II): a randomised, placebo controlled, phase 2 trial, *Lancet Infect Dis*. 2019;19(3):275-286. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30833068/>

5.4 Stellungnahme Biotest AG

Datum	17.12.2020
Stellungnahme zu	Bulevirtid (Hepcludex)
Stellungnahme von	Biotest AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Biotest AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Biotest AG kann den Ausführungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur fehlenden Patientenrelevanz des Endpunktes serologisches Ansprechen (siehe z.B. S. 88 der Nutzenbewertung) nicht folgen. Das serologische Ansprechen (Reduktion der HBsAg Serumkonzentration) wird generell als ein wichtiger Marker bei chronischer HBV betrachtet.</p> <p>So schreiben die EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection: <i>“The loss of HBsAg is regarded as the optimal treatment endpoint, termed ‘functional cure’, but it is only rarely achieved with our current antiviral armamentarium”</i> und weiter: <i>“(…) long-term follow-up HDV RNA monitoring is recommended for all treated patients as long as HBsAg is present in serum. HBsAg loss may develop in the long-term follow-up in approximately 10% of PegIFNa patients and can be taken as a marker of cure from HDV infection”</i> (1). HBsAg fungiert zum einen als Oberflächenprotein bei HBV und HDV. Zum anderen wird es auch als freies Protein und in Form von subviralen Partikeln aus infizierten Zellen sezerniert. HBsAg kann das Immunsystem schwächen und Entzündungsreaktionen auslösen (2). Ein serologisches Ansprechen hat daher sowohl direkte Patientenrelevanz, als Marker für die Reduktion von HBV und HDV Viruslast, als auch indirekte Patientenrelevanz, da freies HBsAg, wie weiter oben ausgeführt, verschiedene negative Effekte hat.</p> <p>Bezugnehmend auf die genannten Punkte vorher, denken wir deshalb, dass das serologische Ansprechen einen patientenrelevanten Endpunkt</p>	<p>Der Endpunkt serologisches Ansprechen (HBsAg) wurde in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt aufgrund unklarer Patientenrelevanz und unklarer Validität als Surrogatendpunkt.</p>

Stellungnehmer: Biotest AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>darstellt und nicht nur als reiner Laborparameter angesehen werden muss.</p>	
<p>Biotest AG produziert humane Hepatitis B Immunglobulin (HBIG) Produkte. HBIG bindet direkt an HBsAg. Als solche sind diese Produkte u.a. für die Prävention einer Hepatitis-B-Reinfektion nach einer Lebertransplantation, aufgrund eines Hepatitis-B-bedingten Leberversagens, zugelassen.</p> <p>Durch die Bindung an HBsAg, können HBIGs neben HBV auch HDV sowie freies HBsAg und subvirale Partikel neutralisieren. Der experimentelle Einsatz von HBIG, in Kombination mit antiviralen Medikamenten, bei Patienten mit chronischer HBV, zeigte vielversprechende Ergebnisse (3). Da HDV nur in HBV-positiven Patienten existieren kann und beispielsweise von HBV-produziertem HBsAg abhängig ist, wäre ein serologisches Ansprechen bzw. eine funktionelle Heilung der HBV Infektion das erstrebenswerte Ziel und einer Unterdrückung von ausschließlich HDV signifikant überlegen. Diese Ausführungen sind weitere Belege für die Patientenrelevanz des Endpunktes serologisches Ansprechen.</p> <p>Aufgrund der HBsAg-neutralisierenden Rolle von HBIG sieht sich die Biotest AG als stellungnahmeberechtigt für die Nutzenbewertung von Bulevirtid zur Behandlung von HDV an.</p>	<p>Die Ausführungen zu HBIG werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-98.
2. Churin Y, Roderfeld M, Roeb E. Hepatitis B virus large surface protein: function and fame. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2015;4(1):1-10.
3. Tsuge M, Hiraga N, Uchida T, Kan H, Miyaki E, Masaki K, et al. Antiviral effects of anti-HBs immunoglobulin and vaccine on HBs antigen seroclearance for chronic hepatitis B infection. *J Gastroenterol.* 2016;51(11):1073-80.

5.5 Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Datum	18.12.2020
Stellungnahme zu	Bulevirtid / Hepcludex
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Berücksichtigung Senkung der Viruslast und biochemisches Ansprechen</u></p> <p>In der Nutzenbewertung (S. 27 ff.) werden die Endpunkte zum virologischen Ansprechen und serologischen Ansprechen nur ergänzend dargestellt, das biochemische Ansprechen überhaupt nicht berücksichtigt, da unklare Patientenrelevanz bestehe. Entgegen der Auffassung des pharmazeutischen Unternehmers seien die Kriterien für Patientenrelevanz nicht erfüllt, die Validität als Surrogatendpunkt für einen patientenrelevanten Endpunkt sei unklar.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat mehrere Studien, Expertenkonsensus und Leitlinien vorgelegt, die die Bedeutung der Endpunkte für die Therapie der HDV-Infektion und ausreichende Validität zeigen. Bei verschiedenen anderen Viruserkrankungen wie der Hepatitis C und HIV besteht Konsens, dass virologische Endpunkte eine ausreichende Validität aufweisen und somit patientenrelevant sind. Entsprechend wurden hier vergleichbare Endpunkte in der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt. Dass das Anwendungsgebiet von Bulevirtid (4.1 der Fachinformation) einen Nachweis von HDV-RNA im Plasma oder Serum voraussetzt, unterstützt die Relevanz.</p>	<p>Das virologische Ansprechen ist ein für die Beurteilung des klinischen Verlaufs bedeutsamer Endpunkt und wird daher ergänzend dargestellt. Eine Validierung als Surrogatparameter liegt nicht vor.</p>
<p><u>Geeignete Berücksichtigung der Therapie der Hepatitis B</u></p> <p>Der Bewertung liegen primär zwei randomisierte kontrollierte Studien (MYR202, MYR203) zugrunde: In Studie MYR202 wird Bulevirtid, zusätzlich zu einer Hepatitis B-Therapie mit Tenofovir, mit best supportive care verglichen. In Studie MYR203 wird vom pharmazeutischen Unternehmer Bulevirtid,</p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zusätzlich zu einer Hepatitis B-Therapie mit Interferon, mit best supportive care verglichen. In der Nutzenbewertung wird für diese Studie jedoch der Vergleich einer Monotherapie von Bulevirtid (ohne eine Therapie für Hepatitis B) gegen Interferon berichtet. Interferon (Peginterferon alfa-2a) ist zugelassen zur Behandlung einer chronischen Hepatitis B bei Nachweis viraler Replikation, erhöhten Alaninaminotransferase (ALT)-Werten und histologisch verifizierter Leberentzündung und/oder -fibrose. Der für die Bewertung des Zusatznutzens relevantere Arm der Studie MYR203 ist daher eine Behandlung von Bulevirtid mit der HBV-Begleittherapie Peginterferon alfa-2a.</p>	<p>Der Studienarm mit der Bulevirtid/Peginterferon-alfa-2a-Kombinationstherapie entspricht nicht der zulassungskonformen Anwendung von Bulevirtid. Relevant für die Nutzenbewertung ist daher der Vergleich Bulevirtid 2mg/d vs. Peginterferon-alfa-2a</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.6 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Datum	18. Dezember 2020
Stellungnahme zu	Nutzenbewertung von Bulevirtid (Chronische Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion, HDV-RNA-positiv)
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Tobias Böttler, Freiburg und Prof. Dr. med. Robert Thimme, Freiburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung und Stand des Wissens</p> <p>Bei der chronischen Hepatitis D Virus (HDV) Infektion handelt es sich um eine Ko- bzw. Super- Infektion einer chronischen Hepatitis B Virus (HBV) Infektion. Eine aktiv replizierende HBV-Infektion ist obligat, da sich HDV des Oberflächenantigens von HBV zur Infektion von Leberzellen bedient [1]. Verglichen mit einer chronischen HBV-Monoinfektion ist die HDV Ko- bzw. Super- Infektion mit einer rascheren Krankheitsprogression hin zu einer Leberzirrhose mit entsprechenden Komplikationen und einem höheren Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) assoziiert [2]. Die einzige verfügbare Therapieoption für die chronische HDV-Infektion war vor der Zulassung von Bulevirtid eine Therapie mit pegyliertem Interferon-alfa-2a (PEG-IFN-alfa-2a). Diese Therapie war und ist jedoch mit einem ausgeprägtem Nebenwirkungsprofil und diversen Kontraindikationen für eine Therapie sowie einem schlechten Therapieansprechen und hohen Relaps-Risiko assoziiert [3, 4]. PEG-IFN-alfa-2a ist außerdem nicht explizit für die HBV/HDV Ko- bzw. Super-Infektion zugelassen. Für die Therapie der chronischen HBV-Infektionen stehen außerdem drei hochpotente Nukleosid-/ Nukleotidanaloga (NAs) zur Verfügung (Entecavir, Tenofovir-disoproxil und Tenofovir-alafenamid). NAs haben jedoch in Bezug auf relevante Endpunkte in der Monotherapie der HBV/HDV Ko- bzw. Super- Infektion keine Wirksamkeit und stellen somit auch keine tatsächliche Vergleichstherapie dar [5]. Mit Bulevirtid liegt nun erstmalig eine spezifisch für die HDV Infektion zugelassene Therapieoption vor. Bulevirtid ist ein modifiziertes, 47 Aminosäuren langes Proteinfsegment welches der optimierten Konsensussequenz des großen HBV-Oberflächenproteins entstammt. Es blockiert hochspezifisch einen Gallensäurenrezeptor (Natrium / Gallensäure-Cotransporter, NTCP), der sowohl von HBV als auch von HDV zum Eintritt in die Leberzellen genutzt wird. Durch die Blockade dieses Rezeptors</p>	<p>Die Angaben zu Therapiealternativen und Wirkmechanismus werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Tobias Böttler, Freiburg und Prof. Dr. med. Robert Thimme, Freiburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wird der Eintritt dieser Viren in die Leberzellen verhindert [6]. Bulevirtid ist seit 2020 zur Therapie der chronischen HDV-Infektion zugelassen und wird in einer Dosis von 2 mg pro Tag mittels subkutaner Injektion verabreicht. Bulevirtid kann entsprechend der Zulassung alleine oder in Kombination mit einem NA rezeptiert werden. Da es sich bei der chronischen HDV-Infektion in Deutschland um eine seltene Erkrankung handelt, hat Bulevirtid aktuell einen Orphan Drug Status.</p> <p>Dossier und Bewertung Grundlage der Nutzenbewertung sind die Studien MYR201, MYR202 und MYR203. Die Studien wurden größtenteils in Russland durchgeführt. Es wurden aber auch Patienten in Deutschland behandelt (MYR 201 und MYE 202).</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität: In den zulassungsrelevanten Studien traten keine Todesfälle auf • Morbidität: Hier wurden Daten zum virologischen Ansprechen (HDV-RNA und HBV-DNA), serologischen Ansprechen (HBs-Antigen und HBe-Antigen), biochemischen Ansprechen (ALT) sowie zur Leberfibrose (histologisch bzw. nicht invasive Diagnostik) vorgelegt. Exemplarisch seien folgende Ergebnisse genannt: <ul style="list-style-type: none"> ○ MYR202: Am Ende der Behandlungsphase zeigt sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Bulevirtid+Tenofovir versus Tenofovir) in Bezug auf die HDV-RNA ($p < 0,0001$) und das biochemische Ansprechen ($p = 0,0022$). Nach Beendigung der Bulevirtidtherapie zeigten sich diese Unterschiede am Ende der Beobachtungsphase nicht mehr. 	<p>Die Angaben zu Therapiealternativen und Wirkmechanismus werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>In den vorgelegten Studien liegen statistisch signifikante Unterschiede in einem ergänzend betrachteten Morbiditäts-Endpunkt (HDV-RNA-Verringerung um $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml) sowie im Bereich einzelner Nebenwirkungen vor, wobei sich aber in der Gesamtzahl der UE oder SUE kein signifikanter Unterschied zeigt. Die Ergebnisse der Studie MYR203 legen ein gegenüber Peginterferon-alfa-2a besseres Nebenwirkungsprofil von Bulevirtid nahe.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Tobias Böttler, Freiburg und Prof. Dr. med. Robert Thimme, Freiburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> ○ MYR203: Hier zeigte sich zwischen Bulevirtid und PEG-IFN-alfa-2a kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die HDV-RNA zum Ende der Behandlungsphase, wohl jedoch zum Ende der Nachbeobachtung (p=0,016). Ein biochemisches Ansprechen zeigte sich zum Ende der Behandlungsphase (p=0,012), nicht jedoch zum Ende der Nachbeobachtung. • Lebensqualität: Diesbezüglich wurden in den zulassungsrelevanten Studien keine Daten erhoben • Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse wurden in den Studien MYR202 und MYR203 in allen Therapiegruppen ohne statistische Signifikanz zwischen den Gruppen beobachtet (zwischen 42,9 % und 100 %). Schwere unerwünschte Ereignisse traten bei einem Patienten/einer Patientin im Vergleichsarm von MYR202 auf. Bei drei Patientinnen/Patienten (1x MYR202, 2x MYR203) führte ein unerwünschtes Ereignis zum Abbruch der Studienmedikation. <p>Bericht des IQWiG</p> <p>In seiner Dossierbewertung vom 27.11.2020 beschäftigt sich das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) aufgrund des Orphan Drug Status von Bulevirtid ausschließlich mit den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV Zielpopulation und den Kosten der Therapie für die GKV, nicht jedoch mit dem medizinischen Nutzen oder Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. In Bezug auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV Zielpopulation kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass die vom pharmazeutischen Unternehmen (pU) angegebenen Patientenzahlen mit Unsicherheit behaftet sind. Als maßgebliche Gründe für diese Unsicherheiten</p>	<p>Zusammenfassend lässt sich anhand der Morbiditäts- und Nebenwirkungsdaten keine Quantifizierung des Zusatznutzens von Bulevirtid ableiten.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Tobias Böttler, Freiburg und Prof. Dr. med. Robert Thimme, Freiburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden die fehlende Einschränkung auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die fragliche Übertragbarkeit regionaler Datenanalysen auf die Gesamtheit der Patientinnen und Patienten in der GKV, der unklare Anteilswert von Patientinnen und Patienten mit nachweisbarer HDV-RNA sowie die Übertragbarkeit von inzidenzbasierten Anteilswerten auf die Prävalenz genannt. In Bezug auf die Jahrestherapiekosten werden die Angaben mit Ausnahme einer Kombinationstherapie mit Tenofovir-alafenamid (hier wird eine Unterschätzung festgestellt) als plausibel eingeschätzt.</p> <p>Stellungnahme zum Bericht des IQWiG Die Feststellung, dass die Daten zur Anzahl von Patientinnen und Patienten mit virämischer chronischer HDV-Infektion mit Unsicherheiten behaftet ist, ist sicher zutreffend, jedoch für eine seltene Erkrankung nicht ungewöhnlich. Der Beurteilung in Bezug auf die Jahrestherapiekosten kann formal ebenfalls gefolgt werden.</p> <p>Bericht des G-BA Der Bericht des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur Nutzenbewertung für Orphan Drugs zum Wirkstoff Bulevirtid vom 1. Dezember 2020 ist ausführlich. Zunächst wird hier detailliert dargestellt, welche Endpunkte für die Nutzenbewertung berücksichtigt bzw. ergänzend berücksichtigt wurden. In der Endpunktbewertung wurden die Mortalität sowie unerwünschte Ereignisse berücksichtigt. Ergänzend wurden das virologische und serologische Ansprechen berücksichtigt. Als Gründe hierfür werden die unklare Patientenrelevanz und die unklare Validität als Surrogatparameter genannt. Das biochemische bzw. kombinierte Ansprechen (HDV-RNA Ansprechen und</p>	<p>Die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten sind in Hinsicht auf die Zielpopulation des Anwendungsgebietes mit großen Unsicherheiten behaftet. Dies ist zum einen darin begründet, dass die Einschränkung auf Patienten mit kompensierter Lebererkrankung bei der Berechnung nicht berücksichtigt wurde. Zum anderen bestehen Unsicherheiten aufgrund eingeschränkter Aktualität der Daten und aufgrund unklarer Übertragbarkeit der in den Quellen untersuchten Population auf die GKV-Gesamtpopulation und der herangezogenen Inzidenzdaten auf die Prävalenz. Zudem wurde nicht das Kriterium des HDV-RNA-Nachweises gemäß Zulassung, sondern ein Antikörpernachweis bei den untersuchten Patienten für die Berechnung des HDV-Anteils berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Tobias Böttler, Freiburg und Prof. Dr. med. Robert Thimme, Freiburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>biochemisches Ansprechen) sowie die Entwicklung der Fibrose wurden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. In der Diskussion der Ergebnisse zu einem möglichen Verzerrungspotential in den zulassungsrelevanten Studien wird insbesondere auf folgende Punkte eingegangen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Altersspanne</u>: in die Phase-II-Studien wurden nur Patienten zwischen 18 und 65 Jahren eingeschlossen. Diese Altersobergrenze findet sich jedoch nicht in der Zulassung. • <u>Therapiedauer</u>: Hier werden Unklarheiten in Bezug auf Therapieunterbrechungen und die Gesamtdosis diskutiert. • <u>Randomisierung</u>: Es wird festgestellt, dass die Studien zur Pharmakokinetik die Randomisierung beeinflusst hätten und somit keine klassische Randomisierung stattgefunden habe. • <u>Ergebnisgesteuerte Auswertungen</u>: Es wird festgestellt, dass es Hinweise für eine Verzerrung durch ergebnisgesteuerte Auswertungen gibt, wengleich der explorative Charakter der Phase-II-Studie anerkannt wird und einige Änderungen in der Auswertungsstrategie als nachvollziehbar bewertet werden. • <u>Patientencharakteristika</u>: Es wird festgestellt, dass sich die Baseline-Charakteristika der Patientinnen und Patienten zum Teil deutlich in Bezug auf Geschlecht, Vortherapien und virologischen Status zwischen den Gruppen unterscheiden. <p>Abschließend findet sich in der Zusammenfassung der Nutzenbewertung ein nicht bestimmbarer Nutzen in Bezug auf Mortalität und Sicherheit. Zum möglichen Nutzen des nur ergänzend berücksichtigten virologischen und serologischen Ansprechens findet sich in der Zusammenfassung der Nutzenbewertung keine Angabe.</p>	<p>In der Gesamtschau wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt. Unsicherheiten bestehen aufgrund des offenen Studiendesigns und der geringen Patientenzahl. Zudem war die Randomisierung aufgrund einer</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Tobias Böttler, Freiburg und Prof. Dr. med. Robert Thimme, Freiburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme zum Bericht des G-BA</p> <p>Die Ausführungen in Bezug auf ein mögliches Verzerrungspotential der zugrunde liegenden Phase-II-Studien sind nachvollziehbar. Es bleibt jedoch festzuhalten, dass sich der statistisch hochsignifikante Effekt von Bulevirtid (insbesondere in MYR202 im Vergleich zu NA) auf die HDV-RNA nicht ausschließlich auf entsprechende - in Phase-II-Studien kaum vermeidbare - Verzerrungen zurückführen lässt. Weiterhin bleibt festzuhalten, dass das virologische Ansprechen als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte (dekompensierte Lebererkrankung inklusive Entwicklung eines HCC) nicht unterschätzt werden darf. Hier sei insbesondere auf die entsprechenden Erfahrungen bei der Therapie der Hepatitis-C-Virus-Infektion verwiesen. Zwar wird die klinische Relevanz des Endpunkts in der G-BA Nutzenbewertung als gegeben angesehen (S. 30), eine entsprechende Wertschätzung findet sich in der Zusammenfassung der Nutzenbewertung jedoch nicht. Die Verwendung des virologischen Ansprechens als zentraler Endpunkt ist jedoch gerade für weitergehende Beurteilungen von entscheidender Bedeutung, da aufgrund der gut begründeten Patientenselektion (Patienten mit kompensierter Lebererkrankung) und der insgesamt geringen Zahl an Patientinnen und Patienten mit chronischer HDV-Infektion auch bei den laufenden Studien keine Unterschiede in Bezug auf die Mortalität zu erwarten sind [7].</p> <p>Die Tatsache, dass das biochemische Ansprechen nicht in die Nutzenbewertung aufgenommen wurde ist zwar nachvollziehbar, entspricht aber nicht der klinischen Realität (gerade in Bezug auf den kombinierten Endpunkt HDV-RNA + biochemisches Ansprechen). Gleichwohl ist zu bedenken, dass ein biochemisches Ansprechen häufig auch bei den Kombinations- bzw. Vergleichstherapien (NAs und PEG-IFN-alfa-2a) zu beobachten ist, so dass der eigentliche Zusatznutzen von Bulevirtid hier möglicherweise sogar unterschätzt werden könnte.</p>	<p>Zuordnung von Patienten zu einer Substudie teilweise nicht gewährleistet. Die Aussagekraft der Nachweise wird daher als Anhaltspunkt eingestuft.</p> <p>Das virologische Ansprechen ist ein für die Beurteilung des klinischen Verlaufs bedeutsamer Endpunkt und wird daher ergänzend dargestellt. Eine Validierung als Surrogatparameter liegt nicht vor. Es wurde in den beiden Studien als negatives HDV-RNA-PCR-Testergebnis oder eine Verringerung um $\geq 2\log_{10}$ IU/ml zum Ende der Behandlungsphase und zum Ende der Nachbeobachtungsphase operationalisiert.</p> <p>Das negative Testergebnis wurde bei nur einem Patienten im Bulevirtid/Tenofovir-Arm der Studie MYR202 und bei jeweils 2 Patienten im Kontroll- und Verumarm der Studie MYR203 zum Ende der Behandlungsphase erreicht. Die Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant.</p> <p>Die Aussagekraft der Nachweise ist aufgrund der geringen Patientenzahl in beiden Studien, des jeweils offenen Studiendesigns und Problematiken bei der Randomisierung eingeschränkt. Aus den genannten Unsicherheiten resultiert eine hohes Verzerrungspotenzial.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Tobias Böttler, Freiburg und Prof. Dr. med. Robert Thimme, Freiburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassung</p> <p>Aus klinischer Sicht sind die bisher verfügbaren Daten aus den Phase-II-Studien trotz aller bestehenden Unklarheiten in Bezug auf Therapiedauer, Dosis, mögliche Kombinationstherapien und dauerhaftes virologisches Ansprechen in hohem Maße vielversprechend. Dies liegt unter anderem in der Vergleichstherapie mit PEG-IFN-alfa-2a begründet. Da diese Therapie mit einer geringen Wirksamkeit auf virologische Parameter, beträchtlichen Nebenwirkungen und einer Vielzahl von Kontraindikationen behaftet ist, besteht für viele Patienten letztlich keine praktikable Therapieoption. Für diese Patienten muss ein erheblicher Zusatznutzen als sehr wahrscheinlich angesehen werden. Eine abschließende Beurteilung in Bezug auf ein dauerhaftes virologisches Ansprechen ist wahrscheinlich erst nach Abschluss der Phase-IIb-Studie MYR204 (Ergebnisse wohl ab 2023) bzw. der Phase III Studie MYR301 (Ergebnisse wohl ab 2023) möglich. Hier sollte das virologische Ansprechen als zentraler Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte entsprechend exponiert berücksichtigt werden.</p>	<p>Der Endpunkt biochemisches Ansprechen wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Validierung als Surrogatendpunkt nicht berücksichtigt.</p> <p>In der Gesamtschau wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet, der EMA weitere klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Bulevirtid zur Prüfung vorzulegen, die für die Bewertung des Zusatznutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können. Die Befristung des Beschlusses ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der gegenüber der Zulassungsbehörde zu erbringenden Nachweise hinsichtlich Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V. Der Beschluss ist bis zum 01.06.2025 befristet.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Tobias Böttler und Prof. Dr. med. Robert Thimme

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Zhang, Z. and S. Urban, *New Insights into Hepatitis D Virus Persistence: the Role of Interferon Response and Implications for Upcoming Novel Therapies*. Journal of Hepatology, 2020.
2. Romeo, R., et al., *A 28-Year Study of the Course of Hepatitis Δ Infection: A Risk Factor for Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma*. Gastroenterology, 2009. **136**(5): p. 1629-1638.
3. Wedemeyer, H., et al., *Peginterferon alfa-2a plus tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis D (HIDIT-II): a randomised, placebo controlled, phase 2 trial*. Lancet Infect Dis, 2019. **19**(3): p. 275-286.
4. Heidrich, B., et al., *Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta*. Hepatology, 2014. **60**(1): p. 87-97.
5. Lampertico, P., et al., *EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection*. Journal of Hepatology, 2017. **67**(2): p. 370-398.
6. Blank, A., et al., *First-in-human application of the novel hepatitis B and hepatitis D virus entry inhibitor myrcludex B*. J Hepatol, 2016. **65**(3): p. 483-9.
7. Yurdaydin, C., et al., *Treating chronic hepatitis delta: The need for surrogate markers of treatment efficacy*. J Hepatol, 2019. **70**(5): p. 1008-1015.

5.7 Stellungnahme altona Diagnostics GmbH

Datum	15. Dezember 2020
Stellungnahme zu	Bulevirtid - 2020-09-01-D-579
Stellungnahme von	altona Diagnostics GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: altona Diagnostics GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wir möchten an dieser Stelle auf die Nutzenbewertung von Bulevirtid (HEPCLUDEX®) hinweisen und eine Ergänzung zur Diagnostik des Hepatitis D Virus vornehmen.</p> <p>Der Nachweis und die Quantifizierung von Hepatitis D Virus RNA aus dem Plasma (oder Serum) mittels real-time RT-PCR ist eine sichere Möglichkeit, die Infektion mit dem Virus zu bestätigen und die Viruslast festzustellen. Durch Monitoring der Viruslast in den Patientenproben ist es z.B. möglich, den Erfolg einer antiviralen Therapie zu kontrollieren.</p> <p>Es existiert aktuell keine EBM Ziffer für die Erstattung des Nachweises von HDV RNA und damit möglicherweise ein Hemmnis für die Testung von Patienten auf die Infektion durch HDV. Gerade im Zusammenhang mit den bestehenden zugelassenen gezielten Therapiemöglichkeiten sehen wir hier eine diagnostische Lücke, deren Schließung zum Wohle des Patienten wünschenswert wäre.</p>	<p>Das virologische Ansprechen ist ein für die Beurteilung des klinischen Verlaufs bedeutsamer Endpunkt und wird daher ergänzend dargestellt. Eine Validierung als Surrogatparameter liegt nicht vor.</p> <p>Gemäß 5. Kapitel § 17 Absatz4 Verfo wurden dem Bewertungsausschuss die Angaben zur Prüfung eines Anpassungsbedarfs des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen nach § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V zugeleitet.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.8 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.12.2020
Stellungnahme zu	Bulevirtid (Hepcludex®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Dezember 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Bulevirtid (Hepcludex®) von MYR GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Bulevirtid ist zugelassen zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung. In der zusammenfassenden Darstellung der Studienergebnisse sieht die G-BA-Geschäftsstelle keine positiven oder negativen Effekte für die Kategorie Mortalität und Nebenwirkungen. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen nicht-quantifizierbaren, mind. beträchtlichen Zusatznutzen. Diesen leitet er aus Vorteilen beim virologischen und biochemischen Ansprechen ab. Diese Endpunkte werden in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle jedoch nicht berücksichtigt. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	<p>In der Gesamtschau wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.</p>
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>In ihrer Nutzenbewertung schließt die G-BA-Geschäftsstelle Teil der vorliegenden Evidenz aus. Dies gilt insb. für die zentralen Endpunkte wie</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>das „Virologisches Ansprechen“ aufgrund der angeblich fehlenden Patientenrelevanz.</p> <p>Generell ist dabei zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p> <p>Zusammenfassend ist festzuhalten, dass nutzentragenden Studienendpunkten in der Nutzenbewertung als patientenrelevant anzuerkennen und zu berücksichtigen sind.</p>	<p>Das virologische Ansprechen ist ein für die Beurteilung des klinischen Verlaufs bedeutsamer Endpunkt und wird daher ergänzend dargestellt. Eine Validierung als Surrogatparameter liegt nicht vor.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Bulevirtid

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Januar 2021
von 13.02 Uhr bis 13.58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MYR GmbH:**

Herr Vogel
Frau Dr. Schöneweis
Herr Dr. Schwenke
Herr Prof. Dr. Neubauer

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Roboscreen GmbH:**

Herr Reinhardt

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Biotest AG:**

Herr Dr. Hüber
Frau Dr. Dälken

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Gottal

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Altona Diagnostics:**

Herr Schmidt
Herr Dr. Öschlänger

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (dagnä):**

Herr. Dr. Mauss

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V.:**

Herr. Dr. Wilken
Herr Dr. Rybak

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):**

Herr Prof. Thimme

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:02 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen, meine sehr verehrten Damen und Herren, im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Frohes neues Jahr für uns alle; es kann eigentlich nur besser werden, jedenfalls hoffen wir alle, dass wir im Verlaufe des Jahres wieder ein wenig Normalität zurückgewinnen können. Ich begrüße Sie ganz herzlich zur mündlichen Anhörung im Nutzenbewertungsverfahren Bulevirtid zur Behandlung von Hepatitis D und stelle fest, dass Herr Mauss jetzt auch da ist. Wir haben als Basis der heutigen mündlichen Anhörung die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. Dezember des vergangenen Jahres. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer, die dagnä, die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Altona Diagnostics GmbH, Biotest AG, Roboscreen GmbH, GlaxoSmithKline, der BPI und der vfa.

Ich muss jetzt, weil wir ein Wortprotokoll führen, der guten Ordnung halber die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten zugeschaltet sein Herr Vogel, Frau Dr. Schöneweis, Herr Dr. Schwenke und Herr Professor Dr. Neubauer, dann ist da Herr Professor Dr. Thimme für die DGVS, für die dagnä Herr Dr. Mauss, Herr Dr. Hübner und Frau Dr. Dälken für Biotest, Herr Gottal für Glaxo, Herr Dr. Wilken und Herr Dr. Rybak für den BPI, Herr Dr. Rasch für den vfa, Herr Schmidt und Herr Dr. Ölschläger für Altona Diagnostics. Dann müssten wir Sie alle haben. Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

(Zuruf: Herr Reinhardt von der Roboscreen GmbH und Armin Scharfberger, Patientenvertretung!)

Herrn Reinhardt von Roboscreen habe ich nicht aufgerufen – und die PatV. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung und zu seinem Dossier vorzutragen, und danach werden wir in die übliche Frage- und-Antwort-Runde eintreten. – Wer macht das für den pU? – Herr Vogel, Sie haben das Wort, bitte schön.

Herr Vogel (MYR): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Vielen Dank, dass Sie uns die Gelegenheit geben, einige Anmerkungen zu unserem Produkt Hepcludex im Anwendungsgebiet der chronischen Hepatitis-Delta-Virusinfektion zu machen. Bevor ich kurz auf die wichtigsten Punkte eingehe, möchte ich unsere Firma und unser Team vorstellen. Die Firma MYR GmbH besteht seit etwa zehn Jahren und hat ihren Firmensitz in Bad Homburg in der Nähe von Frankfurt. MYR fokussiert sich auf die Entwicklung und Vermarktung von Medikamenten zur Behandlung von chronischer Hepatitis B- und D-Infektion. Hepcludex, das wir heute diskutieren, ist das erste und einzige zugelassene Medikament zur Behandlung der chronischen Hepatitis Delta. Hepatitis Delta ist die schwerste Form der viralen Hepatitiden. Mit Hepcludex kann somit ein bislang ungedeckter Behandlungsbedarf für die chronische HDV-Infektion gedeckt werden. Heute bin ich hier zusammen mit Frau Dr. Schöneweis, die die Medizin vertritt, Herrn Dr. Schwenke für Fragen zu methodischen und statistischen Aspekten, Herrn Professor Neubauer, zuständig für Epidemiologie und Kosten. Mein Name ist Florian Vogel, und ich bin einer der Geschäftsführer der MYR GmbH.

Die Hepatitis Delta, für die Hepcludex eingesetzt wird, ist eine Infektionskrankheit, die vom Hepatitis-B-Virus ausgelöst wird. Eine Infektion mit dem Hepatitis-D-Virus ist immer nur zusammen mit dem Hepatitis-B-Virus möglich. Anders als die Hepatitis B alleine führt die HDV-Koinfektion in insgesamt

rund 70 bis 90 Prozent der Fälle zu schweren chronischen Verläufen. Häufig verschlechtert die zusätzliche Infektion mit dem Hepatitis-D-Virus den klinischen Verlauf deutlich. Zudem erhöht die HDV-Koinfektion das Risiko, dass die Patienten eine Zirrhose und entsprechende Komplikationen entwickeln. Bei einer chronischen HDV-Infektion bemerken die Betroffenen zunächst meist keine spezifischen Symptome, bis es zu einem Fortschreiten der Erkrankung kommt und sich Leberzirrhose oder Leberkrebs entwickeln. Das Risiko für schwerwiegende Verläufe mit Leberzirrhose, hepatozellulärem Karzinom, Leberdekompensation, notwendiger Lebertransplantation und schlussendlich Tod wird bei einer chronischen HDV-Infektion im Vergleich zu einer Monoinfektion mit dem Hepatitis-B-Virus deutlich erhöht.

Bisher stand, anders als für die Hepatitis B, weder eine zugelassene noch eine wirksame antivirale Therapie für die HDV-Infektion zur Verfügung. Hepcludex ist nun das erste und bisher einzige zugelassene Medikament. Hepcludex hat Orphan-Status und wird zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virusinfektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung angewendet. Es liegen zwei randomisierte klinische Studien mit Evidenzgrad Ib für das Krankheitsbild der HDV vor. In beiden randomisierten klinischen Studien konnten signifikante und patientenrelevante Vorteile gezeigt werden, ohne dass diese durch Nebenwirkungen infrage gestellt wurden. Das virologische Ansprechen in Bezug auf Hepatitis Delta sowie in Kombination mit dem biochemischen Ansprechen ist belegt. Diese dauerhafte Suppression der Viruslast bedeutet einen direkten patientenrelevanten Therapieeffekt. Unter Beachtung der Schwere der Erkrankung sowie der mangelnden Therapieoptionen zeigen sich insgesamt signifikante Vorteile in den für das Behandlungsziel relevanten Wirksamkeitsendpunkten zugunsten von Hepcludex mit und ohne unterschiedliche HDV-Begleittherapien im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe.

Zusammenfassend möchte ich feststellen, dass für die seltene Erkrankung chronische Hepatitis-Delta-Infektion für Hepcludex randomisierte, kontrollierte Studiendaten mit dem Evidenzgrad Ib vorliegen. Der von MYR beanspruchte Zusatznutzen wird vor allem getragen von dem virologischen biochemischen Ansprechen und der damit dauerhaften Suppression der Viruslast bei hoher Verträglichkeit von Hepcludex.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Vogel, für diese Einführung. Bevor ich das Wort an die Bänke und die PatV gebe, würde ich meine Frage an Herrn Professor Thimme richten wollen, vielleicht auch an Herrn Dr. Mauss: Wir haben gerade gehört, der aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers gegebene Zusatznutzen ergibt sich aus dem virologischen Ansprechen, möglicherweise auch aus dem serologischen Ansprechen. Deshalb direkt die Frage: Ist das virologische Ansprechen aus Ihrer Sicht, Herr Professor Thimme, als patientenrelevant zu werten, vielleicht in Analogie zum Vorgehen bei Hepatitis C? Wir haben es hier mit dem negativen Testergebnis der Hepatitis-D-RNA oder dessen Verringerung um zwei Zehnerpotenzen zu tun. Gleiche Frage: Sind das serologische Ansprechen und das biochemische Ansprechen ohne Surrogatvalidierung aus Ihrer Sicht in diesem Therapiegebiet, das sicherlich von besonderer Komplexität geprägt ist, patientenrelevant? Vielleicht können Sie uns dazu ein paar Takte aus Ihrer klinischen Erfahrung sagen, Herr Professor Thimme, und dann ergänzend Herr Dr. Mauss. – Herr Professor Thimme.

Herr Prof. Thimme (DGVS): Vielen Dank für die Frage. Das ist ein ganz wichtiger Punkt, den ich sehr unterstützen möchte. Die HDV-RNA ist ein ganz wichtiger Surrogatparameter. Es handelt sich bei allen Hepatitisviren um sogenannte nichtzytotoxische Viren. Das heißt, die Viren selber zerstören Leberzellen nicht, sondern die Zerstörung kommt dann durch die Immunantwort in Gange. Durch eine Supprimierung des Virus und der Nachweisbargrenze gelingt es fast immer, ein biochemisches

Ansprechen zu erreichen. Das ist assoziiert, das haben die Daten – Das haben Sie gerade angesprochen, bei der Hepatitis C, wo wir diese Diskussion sehr lange geführt haben, ob man die Viruseradikation als einen Surrogatparameter akzeptieren soll ja/nein. Hier hat sich die Fachgesellschaft ganz klar positioniert, dass eine Virussuppression ein ganz wichtiges langfristiges Ziel ist, das klar mit einem besseren Verlauf assoziiert ist. Deshalb würde ich bei allen diskutierten oder vielleicht noch zu diskutierenden Limitationen der aktuellen Datenlage bei einem auch selteneren Virus diese beiden Fragen ganz klar mit Ja beantworten: Ja, es ist ein ganz wichtiger Surrogatparameter, sowohl auf virologischer und damit assoziiert auch auf biochemischer Ebene.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Thimme. – Ergänzungen? Herr Dr. Mauss?

Herr Dr. Mauss (dagnä): Ich meine, das ist eine sehr klare Stellungnahme, die ich nur unterstützen kann. Das Problem ist methodisch. Dass wir eine seltene Erkrankung haben, ist allen klar, es ist ein Orphan Drug, und dass wir damit im Prinzip in der Praxis eigentlich eine Langzeiterfahrung machen müssten. Das heißt, es ist eine antiviral wirksame Substanz, es führt zu keiner ... (akustisch unverständlich) Ausheilung der Hepatitis, die offensichtlich, soweit man das sehen kann – Das heißt, es ist eine vieljährige Therapie eher in Analogie zur Hepatitis B als zur Hepatitis C, wo wir eine Ausheilung erreichen können, die wir uns wünschen. Das heißt, es ist trotz dieser Mängel, da das Interferon vom Markt geht, weil die Firma Roche zum Beispiel die Produktion eingestellt hat und jetzt nur noch Restbestände abverkauft, wirklich die einzelne Therapieoption für diese Patienten. Dann wird das wieder richtig, was Herr Thimme gesagt hat. Was wir in kleinen und sicherlich zeitlich begrenzten Studien sehen, ist: Wir haben eine antivirale Wirkung, wir haben eine virale Suppression und wir haben auch ... (akustisch unverständlich) der Entzündung. Das heißt, die Patienten bekommen eine Perspektive, die wir Ihnen sonst derzeit anderweitig nicht geben können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Ergänzung, Herr Dr. Mauss. – Jetzt habe ich Frau Hager von der DKB und Frau Wenzel-Seifert von der KBV. – Frau Hager, bitte.

Frau Hager: Vielen Dank. – Guten Morgen oder guten Mittag! Ich habe eine Anschlussfrage an Herrn Professor Thimme. In Ihrer Stellungnahme für die DGVS weisen Sie darauf hin, dass Unklarheiten in Bezug auf Therapiedauer, Dosis, mögliche Kombinationstherapien und dauerhaftes virologisches Ansprechen bestehen. Welches sind aus Ihrer klinischen Sicht die am dringendsten zu klärenden Fragen bei dem Präparat? Welche Auswirkungen haben diese Evidenzlücken oder diese Unsicherheit auf Ihre Therapieentscheidung in der Praxis? Die EMA weist unter anderem darauf hin, dass die aktuell zugelassene Dosierung nur eine submaximale antivirale Wirksamkeit hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hager. – Herr Thimme.

Herr Prof. Thimme (DGVS): Vielen Dank. – Das sind wichtige Fragen. Wir haben es gerade von Herrn Mauss gehört, es ist ein seltenes Virus, und wir haben tatsächlich noch Wissenslücken. Wir haben ein neues Präparat, das zum allerersten Mal das Virus wirklich erfolgreich supprimiert, solange man die Therapie gibt. Wenn man die Therapie absetzt, weil damit im Grunde die Aufnahme des Virus in die Zellen nicht mehr unterbunden wird, sehen wir ein Wiederauftreten der Virämie. Wie lange das Virus dauerhaft supprimiert werden muss, damit es eventuell als RNA-Virus komplett eliminiert wird wie bei der Hepatitis C – Da sagen wir acht Wochen, bei Hepatitis D wissen wir es nicht. Es ist ein Defekt des RNA-Virus, es könnte sehr lange dauern. Also noch mal: Diese Antwort haben wir noch nicht, und das ist eine ganz zentrale Frage.

Der andere Punkt, der uns vorübergehend auf wissenschaftlichen Tagungen fast mehr Hoffnung gemacht hat, ist, dass die Kombination Interferon plus für Hepcludex sehr gute Ansprechraten auch gegen Hepatitis B gebracht hat. Auch das ist ein ganz spannendes Gebiet. Wir haben gerade gehört: Interferon wird immer schwieriger auf dem Markt zu erreichen sein. Ich halte tatsächlich die Therapiedauerfrage für eine zentrale, die geklärt werden muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Thimme. – Ergänzung, Herr Mauss?

Herr Dr. Mauss (dagnä): Ich meine, in der Regel gehören die Kosten nicht unbedingt hierher, aber gerade in Anbetracht der Kosten ist auch die Dosisfrage relevant, weil die Studien gezeigt haben, dass ein Teil der Patienten mit der 2-mg-Dosierung hervorragend anspricht, ein Teil der Patienten eben suboptimal. Die EMA hat das auch diskutiert und gesagt, Kosten spielen hier keine Rolle und dass man die Dosierung im Grunde genommen nach oben offenlässt. Das ist aber in der Praxis keine echte Lösung. Wenn ich die Kosten für diese Therapie mit dem Faktor 5 zum Beispiel multipliziere, 10 mg sind auch ausprobiert worden, muss man das schon sehr gut begründen können. Das heißt, das sehe ich auch als eine wichtige Lücke. Was machen wir mit Patienten, die in Anbetracht der limitierten Dosierungserfahrungen, die wir haben, nicht optimal antiviral ansprechen, die nicht vollständig supprimiert werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mauss. – Frau Hager, Frage beantwortet? – Okay. Danke. – Frau Wenzel-Seifert, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe eine Frage zu dem Endpunkt des Virusansprechens. Das ist ein kombinierter Endpunkt gewesen, und Sie haben eben gesagt, das ist für Sie relevant. Jetzt würde ich das doch noch mal genauer beleuchten. Zum einen besteht dieser Endpunkt aus der kompletten Viruseradikation bis zur Nachweisgrenze, wie immer das bei den einzelnen methodischen Ansätzen aussieht. Zum anderen gibt es hier die Herabsetzung der Viruslast um zwei Zehnerpotenzen. Der erste leuchtet als Einzelendpunkt ein, aber der zweite hängt sehr von der Ausgangssituation ab, wie hoch die Viruslast initial ist. Das ist eine sehr relative Angabe. Können Sie wirklich sicher sagen, dass eine Reduktion um zwei Zehnerpotenzen tatsächlich Auswirkungen auf den Patienten, auf den Verlauf der Erkrankung hat? In diesem Zusammenhang gibt es noch einen anderen Endpunkt, zu dem wir die Daten nicht gesehen haben, weil sie nicht komplett erhoben werden konnten. Aber vielleicht haben Sie da einen Einblick. Wie sieht es mit den Fibrosedaten aus? Man muss in diesem Bereich etwas sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel. – Herr Professor Thimme, bitte. Sie haben sich bewegt, und wer sich bewegt, hat das Wort.

Herr Prof. Thimme (DGVS): Wir haben die Daten einfach nicht, glaube ich. Ich fange mit dem letzten Punkt an, mit Fibrose, da fehlen die Daten. Fibrose ist sicherlich der bindegewebige narbige Umbau. Das ist etwas, das länger braucht. Da wissen wir, nach fünf Jahren sehen wir bei Hepatitis B Effekte. Wir sehen nach erfolgreicher Hepatitis-C-Eradikation – – Wie das bei Hepatitis D im Langzeitverlauf sein wird, da müssen wir die Daten abwarten. Noch mal: Überzeugt wären wir im klinischen Alltag über eine Reduktion. Wenn es nicht mehr nachweisbar ist, dann wäre ich tatsächlich von allem Wissen, was wir haben, überzeugt, auch wenn wir die Langzeitdaten dazu nicht fertig haben. Zur Reduktion kann ich keine abschließende Meinung geben. 2 log sind ein Abfall, aber wir wissen von anderen Viren – – Wir wissen bei Hepatitis Delta noch nicht genug, ob nicht niedrigvirämisch praktisch eine identische Lebererkrankung indiziert wäre, ja/nein. Da bleibt tatsächlich eine gewisse Skepsis und die Frage, wie das langfristige Therapieansprechen sein wird, ob nicht doch ein Rebound auftritt. Aber, wie gesagt,

das sind Daten, die wir bei den bisher vorliegenden Studien noch nicht haben. Wir können das noch nicht abschließend beurteilen. Ich würde es bei der Reduktion zurückhalten, also um 2 log, aber bei der Negativierung, bleibe ich bei dem sehr klaren Statement: Von allem, was wir über Hepatitisviren insgesamt gelernt haben, wäre ich als ein Surrogatmarker sehr überzeugt, dass wir da wirklich einen Benefit für die Patienten haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Thimme. – Ergänzung, Herr Mauss oder der pharmazeutische Unternehmer? – Herr Dr. Mauss.

Herr Dr. Mauss (dagnä): Im Grunde würde ich nur noch anfügen: Bisher war bei der Hepatitis B immer die Königsdisziplin der HBs-Antigenverlust. Das heißt, da hat man gesagt, wenn die Hepatitis B ausheilt, dann hat Hepatitis D als defektes Virus keine Chance mehr. Das ist leider in den Studien nicht erzielt worden, muss man sagen, und damit wird es eine Langzeittherapie, und dann gilt alles, was Herr Thimme sagt. Wir können kaum über das Hepatitis-D-Virus durch eine Langzeittherapie ... (akustisch unverständlich) und der Patient hat gewonnen ... (akustisch unverständlich). Aber das ist alles noch offen, weil die Therapiedauer in den Studien solche Aussagen nicht zulässt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mauss. – Jetzt habe ich Frau Rissling aus der FB med. – Frau Rissling, bitte.

Frau Dr. Rissling: Ich habe zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Ich beginne mit einer Frage konkret zur Studiendurchführung. Was uns sowohl für die 202- als auch für die 203-Studie interessieren würde, ist, wie genau die Zuteilung der Patienten in die Behandlungsarme erfolgt ist, insbesondere vor dem Hintergrund der Teilnahme an der pharmakokinetischen Substudie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (MYR): Vielleicht kann ich mit der Randomisierung der 203-Studie anfangen. Die ist ganz normal randomisiert worden, wie man es kennt. Bei der 202 gab es die PK-Substudie. Diese wurde erst im Laufe der Studie eingeführt, mit der Version 5 des Protokolls. Zu dem Zeitpunkt waren schon 48 Patienten randomisiert. Dann wurde die PK-Substudie angeboten. 25 Patienten sollten in die Studie eingeschlossen werden. Weil Patienten für eine Pharmakokinetikuntersuchung das Produkt bekommen mussten, wurden die Patienten in die Behandlungsarme A, B, C gleich verteilt randomisiert, und die übrigen 47 Patienten für die Gesamtzahl der Patienten wurden dann ganz normal im Eins-zu-eins-zu-eins-zu-eins-Verhältnis in die vier Arme randomisiert. Wir haben keinen Hinweis, dass die Einwilligung in die PK-Substudie irgendetwas mit der Erkrankungsschwere oder sonst was zu tun hat, sodass wir davon ausgehen, dass es zwar gewisse Abweichungen von einer durchgehenden Randomisierung gibt, wir aber keinen Hinweis haben, dass die Einwilligung in die Teilnahme dieser Substudie wirklich einen Unterschied für die Patienten macht. Das sehen wir auch, wenn wir die Baseline-Charakteristika-Demografie zwischen den ... (akustisch unverständlich) vergleichen, dass wir da keine großen Unterschiede sehen; bis auf die Unterschiede, die man bei einer relativ kleinen Studie erwarten kann, auch wenn die Randomisierung einfach durchläuft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Rissling, beantwortet das Ihre erste Frage? Wenn nein, bitte eine Nachfrage, ansonsten Ihre zweite Frage.

Frau Dr. Rissling: Eigentlich nur eine Anmerkung: Wir finden, dass wir in beiden Studien Imbalancen zu beiden Baseline-Charakteristika sehen. – Die zweite Frage wäre zu den Beobachtungszeiten, und

zwar ist uns nach wie vor nicht klar, wie die Beobachtungszeiten für die gesamte Studiendauer sind, sowohl für die Studie 202 als auch 203 und speziell für die 202-Studie für die Behandlungsphase ab Baseline. Das heißt im Endeffekt für uns, dass eine abschließende Beurteilung der Effektschätzer, die Sie für uns berechnet haben, aktuell nicht möglich ist. Wir wollten Sie fragen, ob Sie uns hierfür spezielle Informationen geben könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Rissling. – Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (MYR): Vielleicht kann ich das auch beantworten. – Bei der 202-Studie war es so, dass die Patienten 24 Wochen behandelt wurden, aber noch eine Follow-up-Zeit ohne Behandlung von 24 Wochen haben, sodass insgesamt 24 Wochen Behandlung plus 24 Wochen Nachbeobachtung vorliegen. Bei der 203-Studie war es so, dass die Patienten 48 Wochen behandelt wurden und es dann noch eine unbehandelte Follow-up-Phase von 24 Wochen gab, sodass wir für die 202-Studie, wie es im Modul 4 dargestellt ist, den Effektschätzer für die 24 Wochen Behandlungszeit haben plus den Behandlungseffekt für die Woche 48, also 24 Wochen Behandlung plus 24 Wochen Nachbeobachtung, bei der 203 entsprechend 48 Wochen Behandlungszeit für den Effektschätzer und dann die 72 Wochen, in denen wieder die 24 Wochen ohne Behandlung nur Follow-up enthalten sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Rissling.

Frau Dr. Rissling: Genau. Das ist der, der Im Grunde vorgesehen ist, das stimmt. Aber Sie haben auch Studienabbrecher. Sie haben einmal 10 Prozent Studienabbrecher im Arm D in der 202-Studie beispielsweise, in der 203-Studie sind es dadurch, dass die Fallzahl insgesamt geringer ist, im Kontrollarm 33,3 Prozent Studienabbrecher versus 13,3 Prozent Studienabbrecher im Arm D. Dadurch kann man mutmaßen, dass die eigentlichen Beobachtungszeiten kürzer sein müssten. Uns interessieren hier die konkreten Beobachtungszeiten für die Patienten insgesamt, nicht das, was in der Methodik ist – das ist natürlich klar –, sondern die eigentlich konkreten Beobachtungszeiten bzw. die Behandlungszeiten für beide Studien. Die sind nur für die Behandlungsphase der 203-Studie angegeben. Die haben wir auch als adäquat angesehen. Für die andere Studie ist es nach unserer Meinung nach wie vor unklar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Rissling. – Herr Schwenke noch mal.

Herr Dr. Schwenke (MYR): Das muss ich in der Tat noch einmal nachschauen; das können wir Ihnen aber nachliefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke. – Frau Rissling noch mal?

Frau Dr. Rissling: Nein, das war es, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke. – Weitere Fragen? – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe noch zwei Fragen. Mit der einen Frage möchte ich noch einmal kurz auf das histologische Ansprechen oder auf die Fibrose zurückkommen. Es ist klar, das sind eher Daten, die man nach längerem Verlauf erwarten würde. In der Nutzenbewertung ist die Frage gestellt, ab welchem Grad von Fibrose das patientenrelevant wäre. Vielleicht könnten Sie das vonseiten der Kliniker kommentieren.

Die zweite Frage, die ich habe, bezieht sich auf die Studie MYR 203. Dort gab es noch einen dritten Arm – es gab insgesamt sechs Arme, aber ein dritter Arm, von dem der pharmazeutische Unternehmer deutlich gemacht hat, dass er der Meinung ist, dass das hier auch mitbewertet werden sollte, und zwar die Kombination aus Bulevirtid und Peginterferon-Alpha. Dazu hätte ich gerne die Sicht der Kliniker, inwieweit Sie diese Kombination für sinnvoll erachten, vielleicht in Analogie zu der Kombination zu Tenofovir. Es wäre auch gut, wenn uns der pharmazeutische Unternehmer die Daten zu diesen Armen, die in der Nutzenbewertung nicht dargelegt sind, erläutern könnte, und zwar hinsichtlich, damit das nicht ausufert, des HDV-RNA-Ansprechens nach Woche 48 und 72. Vor allen Dingen würde mich interessieren, ob es in dieser Kombination häufigeres negatives HDV-RNA-PCR-Ergebnis gegeben hat als ohne, als in der Monotherapie oder in der Kombination mit Tenofovir. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Wir machen zuerst Block 1 und 2, also Fibrosegrad und dritter Arm, die Kombi und die Relevanz und Einordnung an die beiden Kliniker. Danach würden wir das HDV-RNA-Ansprechen beim pharmazeutischen Unternehmer abfragen. Also, die ersten beiden Fragestellungen, fangen wir mit Herrn Professor Thimme an und dann Herr Mauss. – Bitte schön, Herr Professor Thimme.

Herr Prof. Thimme (DGVS): Vielen Dank. – Ich habe die Frage so verstanden: Richtung Therapieindikation abhängig vom Fibrosegrad. War das richtig? Dann ist es so, dass eine fortgeschrittene Fibrose bei zeitgleichem Vorliegen von Transaminasen die assoziierte Virämie, die also zeigen, dass wir immer noch eine aktive Entzündung haben, sicherlich die Patientengruppe ist, die wir therapieren. Man darf nicht vergessen, wir haben auch Patienten, die nachweisbar HDV-RNA haben. Bei den normalen Transaminasen, glaube ich, wird mir Herr Mauss zustimmen, sind wir in der Praxis sehr zurückhaltend mit der Therapie. Wir behandeln nicht das Virus bei der aktuellen Konstellation, sondern wir behandeln die Erkrankung. Wir behandeln dann, wenn wir Sorge haben, dass wir ein Therapiefortschreiten haben und, wie gesagt, dann Virämie plus Transaminase plus Fibrosenachweis im Fibroscan. Das wäre für mich eine klare Therapieindikation, unabhängig ob Grad 2 oder 3. Das wäre eine histologische Sicherung. Die würde ich nicht für notwendig erachten, wenn wir Hinweise auf eine Fibrose auch in anderen Methoden, Bildgebung etc. haben.

Zweite Frage, Kombinationstherapie: Ich habe vorhin schon angedeutet, das halte ich tatsächlich in dieser Konstellation für einen hochinteressanten Ansatz. Erste Studien haben ein sehr schönes Therapieansprechen gezeigt, vor allem im Gegensatz zu der alleinigen Therapie eine wirkliche Elimination der zugrundeliegenden Hepatitis B, sodass ich denke, dass das ein Aspekt ist, der in der Klinik sicherlich mit großem Interesse begleitet und aktuell in kleinen Studien adressiert wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Herr Mauss ergänzend vielleicht.

Herr Dr. Mauss (dagnä): Ich meine, Herrn Thimme formuliert das immer so prägnant, dass ich dann nur noch sekundieren kann. Im Grunde ist es ähnlich wie bei der Hepatitis B. Das ist eine ähnlich verlaufende Erkrankung. Das heißt, wenn man eine Therapieentscheidung trifft, ist die bei der Hepatitis D mit Bulevirtid offensichtlich auch eine langjährige. Wenn wir dem Patienten eine Therapie empfehlen, möchten wir den Krankheitsverlauf beeinflussen. ... (akustisch unverständlich). Es ist die Leber, die betroffen ist. Insofern kann ich da nur zustimmen. Ich habe eine ganze Reihe von Patienten mit einem zum Glück bisher günstigen Verlauf. Ich habe auch Patienten, die inzwischen schon Hepcludex bekommen, weil sie noch eine kompensierte Zirrhose haben und ich nicht darauf warten möchte, dass es den letzten Schritt geht, die letzten 15 Prozent der Leber verschwinden und die

Patienten dann dekompensieren. Das heißt, Priorität haben Patienten mit einer relevanten Leberfibrose. Auch wir machen das wie die meisten großen Zentren mit Fibroscan nichtinvasiv.

In Sachen Interferon bin ich ein wenig skeptischer, muss ich sagen. Das sind kleine Studiendaten. Interferon ist nebenwirkungsfrei. Es wird zunehmend schwerer zu erhalten sein. Das heißt, die Frage ist, wo wir nächstes Jahr noch Interferon herbekommen können. Wenn die Studien weiter durchgeführt würden, würde ich es sehr begrüßen, weil wir gern endlich eine Therapie hätten, und Interferon hat das Potenzial dazu. Aus den vorliegenden Studien kann man nicht wirklich entnehmen, dass das auch sicher so sein wird. Herr Thimme und ich und viele andere kennen diese kleinen Studien, die viel Hoffnung wecken. Dann kommt eine Studie, die endlich einmal große Zahlen hat, und dann zerfällt das wieder.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Ergänzung. – Dann haben wir jetzt die dritte Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zu dem RNA-Ansprechen. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Schwenke, bitte.

Herr Dr. Schwenke (MYR): Sehr gerne. – Es ging um die Frage, wie die Kombinationsgruppe mit Bulevirtid mit Peginterferon gegenüber Peginterferon alleine aussieht. Ganz wichtig ist noch mal zu betonen: Peginterferon und auch Tenofovir in den beiden Studien sind die HDV-Begleittherapie, das heißt, die Therapie der unterliegenden HBV, und Bulevirtid ist die Therapie, die obendrauf gesetzt wird, um das Hepatitis-Delta zu bekämpfen, weshalb wir diesen Arm für sehr relevant halten. Im Modul 4 sind die Ergebnisse dargestellt. Nur ganz kurz: Zum virologischen Ansprechen sehen wir in der 203-Studie in der Kombinationsgruppe ein relatives Risiko im Vergleich zu Peginterferon alleine von 2,4 Responderraten von 100 Prozent gegen 40 Prozent. Wenn man das auf die Negativität reduziert, das heißt, wo die HDV-RNA reduziert wird, unterhalb der Nachweisgrenze, dann haben wir 80 Prozent, also zwölf von 15 Patienten, wo wir wirklich diese Eradikation gesehen haben in diesem Kombi-Arm im Vergleich zu 2 von 15 Patienten im Kontrollarm, was schon ein deutlicher Unterschied ist. Das heißt hier sehen wir in der 203 einen deutlichen Effekt. Bei der Sicherheit sehen wir keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, das heißt Bulevirtid plus Peginterferon und Peginterferon alleine.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Wenzel-Seifert, ist Ihre Dreierfrage damit beantwortet oder haben Sie noch eine Nachfrage?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, vielen Dank, ist beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann ist jetzt Frau Schwalm vom IQWiG an der Reihe. – Frau Schwalm, bitte.

Frau Dr. Schwalm: Guten Tag! Ich hätte eine Frage zu den Patientenzahlen. Es ist so, dass sich die Zulassung auf Patienten mit einer kompensierten Lebererkrankung bezieht. Diese Einschränkung konnte bei den Patientenzahlen nicht berücksichtigt werden. Der Hersteller hat angegeben, dass er dazu keine belastbaren Zahlen findet. Jetzt haben Sie mit Ihrer Stellungnahme eine neue Routinedatenanalyse eingereicht, und diese Routinedatenanalyse hat sich einmal Patienten angeschaut, die in einem Quartal eine ambulante oder eine stationäre Diagnose für eine HDV-Infektion hatten, und Sie haben sich im zweiten Patientinnen und Patienten angeschaut, die in zwei Quartalen eine entsprechende ambulante Diagnose oder in einem eine stationäre Diagnose hatten und sind dann auf circa 2.525 Patienten gekommen. Soweit ich das gesehen habe, haben Sie auch hier nicht

berücksichtigt, dass das Ganze auf Patienten mit einer kompensierten Lebererkrankung eingeschränkt wird.

Wir haben aber in dieser Analyse immerhin eine Angabe gefunden, dass bei dieser ersten Gruppe, diesen 4.000 Patienten, die in einem Quartal eine Diagnose hatten, circa 12 Prozent eine Leberzirrhose hatten. Diese Angaben finden wir aber nicht für die Gruppe mit den zwei Quartalen. Jetzt ist meine Frage: Inwieweit kann man diesen Anteil der Patienten mit Leberzirrhose als eine Annäherung an diesen Anteil aller Patienten mit einer kompensierten Lebererkrankung nehmen? Das ist eine Frage eher an die Experten. Mir ist schon bewusst, bei einer Leberzirrhose wurde hier nicht zwischen kompensiert und nicht kompensiert differenziert, aber die Frage ist trotzdem: Inwieweit kann man über diesen Anteil eine Annäherung finden? Die zweite Frage geht konkret an den Hersteller: Gibt es diesen Anteil derjenigen mit einer Leberzirrhose auch für die Gruppe, die Sie letztlich als die relevante ausgewiesen haben, die dieses M2Q-Kriterium, die in zwei Quartalen eine Diagnose hatten? – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schwalm. Wer möchte? – Herr Dr. Mauss zum ersten Teil, dann Herr Professor Neubauer zum zweiten.

Herr Dr. Mauss (dagnä): Das Problem, das uns hier Bauchschmerzen macht, ist: Wir haben eine sehr zeitlich begrenzte Studiendauer, wir haben eine etwas heterogene Studienpopulation, und wir haben vom antiviralen Ansprechen erhebliche Unterschiede je Patient. Daraus lässt sich extrapolieren, wie der Krankheitsverlauf bei Patienten ist, die eine langfristige Therapie brauchen, um eine Revertierung einer kompensierten Leberzirrhose zu erzielen. Das halte ich für sehr schwierig. Ich denke, wenn das eine andere Erkrankung, ein anderes Präparat und die Indikation anders wäre, würde man sagen: Das ist eine nette Phase-II-Studie, und von da aus sollte man weitermachen. Die Möglichkeit haben wir nicht. Dafür gibt es zu wenige Patienten, und es gibt auch keine vernünftige Therapiealternative. Das heißt, dass wir eine Reihe dieser Fragen, die Sie jetzt stellen, eigentlich nur in der Praxis beantworten können, wenn wir Patienten über einen längeren Zeitraum therapieren. Was wir eben schon einmal angesprochen haben, auch die Dosis war bisher noch unklar. Es kann sein, dass ein Teil der Patienten, die in so einer Situation von einer Dosiserhöhung profitieren würden ... (akustisch unverständlich). Ich will mich nicht drücken, aber im Grunde genommen sind die Daten aus den gegebenen Umständen im Moment zu schwach, um solche differenzierten Fragen anhand dieser kleinen Population sauber beantworten zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Herr Professor Neubauer für den pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Prof. Dr. Neubauer (MYR): Zu den Patientenzahlen noch einmal im Detail: Zur Frage, wie viele Patienten anteilig eine kompensierte versus dekompenzierte Zirrhose haben, haben wir im Dossier und in der Stellungnahme geschrieben, da können wir die Experten fragen und bekommen dann verschiedene Schätzungen. In der Literatur haben wir das nicht verlässlich gefunden. Die Kassendatenanalyse, die wir jetzt mit der Stellungnahme eingereicht haben, belegen aus meiner Sicht diese 2.500 als Mittelwert für die Patientenzahl eigentlich recht schön, weil es noch mal ein anderer Ansatz ist. Gleichzeitig hat es jede Menge Limitationen. Wir sehen diese Unterschiede zwischen M2Q und nicht M2Q, wir sehen Nebendiagnosen, die mit 10 Prozent eine Leberzirrhose – – Es sind aber ambulante und stationäre Daten gemischt. Es ist am Ende doch wieder eine kleine Patientenfallzahl. Die Diagnosequalität, die da ankommt, zumindest im ambulanten Bereich, ist fraglich, im stationären Bereich ist es etwas anderes. Ich würde mich nicht trauen, daraus belastbare Rückschlüsse auf die

Patientenzahlen oder den Zirrhosegrad zu ziehen, sonst hätten wir das gemacht. Aber wir denken, dass das nicht wirklich verlässlich möglich ist. Wir können da also von einer gewissen Unterschätzung für die Patienten mit Leberzirrhose ausgehen, aber wie viele das wirklich sind, ist, glaube ich, zu variabel und nicht verlässlich von unserer Seite.

Herr Dr. Mauss (dagnä): Darf ich dazu auch etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Dr. Mauss (dagnä): Entschuldigung, dass ich hier reinpresche. Wir hatten mit der AOK Nord in Hamburg versucht, solche Daten zu erstellen. Das ist im ambulanten Bereich nicht verlässlich möglich. Das Problem ist, dass es eine Erkrankung ist, für die es keine Medikation gibt, die auch schlecht kodiert wird. Das heißt, es gibt Zirrhose-Patienten, die über mehrere Quartale keine Hepatitis D kodiert haben. Es gibt Hepatitis-D-Patienten, bei denen nichts zusätzlich kodiert ist. Das heißt, seriöse Daten aus der Versorgungslandschaft zu generieren, ist derzeit, glaube ich, kaum möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Ergänzung, Herr Mauss. – Ich sehe auch Nicken bei Herrn Thimme und bei Herrn Neubauer. – Frau Schwalm, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Dr. Schwalm: Ja, das heißt, ich würde jetzt daraus erkennen, dass grundsätzlich die Zahlen – – Es bleibt bei den Zahlen. Sie haben gesagt, die sind einfach nicht eingeschränkt auf Patienten mit einer kompensierten Lebererkrankung, und das können Sie im Moment nicht quantifizieren, auch nicht anhand der Angaben in der Routinedatenanalyse. Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So habe ich es verstanden, ja. – Frau Wenzel-Seifert, bitte schön.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Danke. – Ich habe noch eine weitere Frage. Wir haben in diesen beiden Phase-II-Studien keinerlei klinische Daten zur Morbidität, finden da Patienten Reported-outcomes- und Lebensqualitätsdaten, da hätte ich erst einmal die Frage an die Kliniker. Wäre es in diesen Studienverläufen zu erwarten gewesen, dass man Daten mit Einfluss auf die Lebensqualität und die Morbidität der Patienten hätte erheben können, also Fatigue zum Beispiel? Ist das zu erwarten bei den Ergebnissen, die Sie jetzt virologisch und serologisch gesehen haben, oder sind das eher Dinge, die sich auch erst langfristig einstellen? Die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Planen Sie Studien, in denen diese Endpunkte erhoben werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Erster Teil an die Kliniker. Herr Professor Thimme.

Herr Prof. Thimme (DGVS): Ich würde das tatsächlich im kurzfristigen Verlauf nicht erwarten. Fatigue ist bei der Hepatitis Delta nicht so ein klassisches Symptom, wie wir das zum Beispiel bei der Hepatitis C haben, das stark ... (akustisch unverständlich) ist. Wir haben auch noch die zugrundeliegende Hepatitis B. Da sind tatsächlich das virologische Ansprechen und der Langzeitverlauf, glaube ich, die entscheidenden Parameter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mauss, Haken dran?

Herr Dr. Mauss (dagnä): Ja, Haken dran.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke. – Zweiter Teil an pU. Planen Sie noch Studien? – Frau Dr. Schöneweis, bitte.

Frau Dr. Schöneweis (MYR): Ja, es ist in unserem Interesse, dass wir diese Daten sammeln und in den derzeit laufenden Studien, vor allem in unserer Phase-III-Studie, der MYR301, erheben wir diese Lebensqualitätsdaten schon und auch im weiteren Verlauf der Studie. Diese Daten werden uns 2025 vorliegen, und diese präsentieren wir dann gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, Frage beantwortet?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann frage ich: Weitere Fragen? Bänke, PatV, FB-Med? Keine. Ich sehe keine weiteren Fragen mehr. – Herr Oppermann, bitte.

Herr Dr. Oppermann: Ich hätte doch noch eine Frage zu dem Studienarm in der Kombination mit Peginterferon. Wenn man sich die Fachinformation und die Zulassung genau anschaut, erkennt man, dass zum Beispiel in der Fachinformation, Abschnitt 4.2, Bulevirtid als Monotherapie oder in Kombination mit einem Nukleosid oder Nukleotidanalogen zur Behandlung der HBV-Grundinfektion verabreicht werden sollte. Das Peginterferon ist hier nicht benannt. Auch im EPAR ist zu erkennen, dass Sie die Kombination mit Peginterferon nicht beansprucht haben. Könnten Sie dazu kurz begründen, warum Sie den Arm in der Kombination vor diesem Hintergrund der Zulassung relevant finden? Vielleicht beschreiben Sie noch einmal, ob und wie das in den geplanten Studien zusätzlich untersucht wird. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schöneweis, bitte.

Frau Dr. Schöneweis (MYR): Mit dem Hintergrund auf den Zulassungstext bzw. die Fachinformation, damit möchte ich gerne anfangen. Hier sehen wir die Kombinationstherapie mit Peginterferon ganz klar als Therapie für die zugrundeliegende Hepatitis-B-Infektion, also nicht für die Hepatitis-Delta-Infektion, sondern ganz klar für die Hepatitis-B-Infektion. Sie haben das richtig gesagt. Das ist explizit als Monotherapie oder Kombinationstherapie mit Nukleosidanalogen erwähnt. Trotzdem findet sich in der Sektion 4.4 – und das ist mit der EMA so abgesprochen bzw. geproof –, dass es sehr wichtig ist, dass die zugrundeliegende Hepatitis-B-Infektion wirklich adäquat therapiert wird. Hier sind eben zwei oder mehrere Medikamente zugelassen. Auf der einen Seite haben wir die Nukleosidanaloga und auf der anderen Seite das Interferon-Alpha, das von den Ärzten gewählt werden kann, um die zugrundeliegende Hepatitis-B-Infektion zu behandeln.

Der zweite Teil der Frage bezog sich auf die weiteren klinischen Forschungen, ob wir das weiter verfolgen. Dies tun wir; hier läuft derzeit eine Phase-II-Studie, die sogenannte MYR204, wo über 48 Wochen eine Kombinationstherapie von Bulevirtid mit Interferon untersucht wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schöneweis. – Herr Oppermann, Frage damit beantwortet?

Herr Dr. Oppermann: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann habe ich Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Bickel: Ich habe jetzt auch noch eine Frage zur Kombination mit Tenofovir. Wird das Tenofovir zur Behandlung der Hepatitis D oder B eingesetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schöneweis, bitte.

Frau Dr. Schöneweis (MYR): Das Tenofovir wird ganz klar für die Hepatitis-B-Infektion angewendet. Das ist so auch im Zulassungstext für Tenofovir vorgesehen. So haben wir das auch in der einen randomisierten Phase-II-Studie gemacht, dass das Tenofovir wirklich für die zugrundeliegende Hepatitis-B-Infektion gegeben wurde und Bulevirtid für die Hepatitis-Delta-Infektion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mauss dazu, dann noch mal eine Nachfrage von Frau Bickel. – Herr Mauss, bitte, und dann Frau Bickel.

Herr Dr. Mauss (dagnä): Ich habe noch einen anderen Punkt. Da wir eine antivirale Therapie machen, die über die HDV-RNA gesteuert wird, ist es wichtig, dass im niedergelassenen Bereich derzeit der EBM diese Ziffer nicht abdeckt. Die wird von den Labors dem Doktor oder den Patienten privat in Rechnung gestellt, weil es dazu im Moment keine EBM-Nummer gibt. Das heißt, das war so selten, dass es in Deutschland einfach mal aus dem EBM herausgefallen ist, als weitere ... (akustisch unverständlich) gestrichen wurden. Das müsste man vor dem Hintergrund revidieren, dass es jetzt eine zugelassene Therapie gibt, die genau diesen Marker als Ziel hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mauss. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Gut, dass Sie das noch einmal erwähnen. Aber tatsächlich gibt es jetzt schon eine Prozedur, die gesetzlich festgelegt ist. Das heißt, wenn in der Fachinformation etwas zwingend erforderlich ist, dann muss auch der EBM angepasst werden. Aber wir würden das trotzdem aufgreifen und an die entsprechenden Kollegen weiterleiten.

Ich habe aber noch eine andere Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben gerade gesagt, Tenofovir wird zur Behandlung der Hepatitis B eingesetzt. Da verstehe ich nicht, warum nicht die EMA das Label plus Interferon benutzt hat. Also, Interferon wird auch zur Behandlung der Hepatitis B eingesetzt. Das verstehe ich nicht, wo der Unterschied zwischen den beiden Therapieformen sein soll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schöneweis, bitte.

Frau Dr. Schöneweis (MYR): Zum Zeitpunkt der Zulassung hatten wir vor allem die große 202-Studie, also unsere randomisierte kontrollierte Phase-II-Studie 202 zur Verfügung, in der wir alle 120 Patienten mit Tenofovir für die zugrundeliegende HBV-Therapie behandelt haben. Das hat auch die EMA als sehr hinweisend auf eine positive Wirksamkeit und Sicherheit genommen, um hier die Zulassung auszusprechen. Deshalb ist es auch in der Fachinformation so widerspiegelt, dass zum einen, wie vorhin schon erwähnt, wirklich auf die Monotherapie und die Kombinationstherapie mit einem Nukleosidanalogon sehr explizit hingewiesen wird. Nichtsdestotrotz ist auch erwähnt, dass bitte die Richtlinien, die derzeit zur Verfügung stehen, zum Beispiel die EASL- oder die AASLD-Guideline berücksichtigt werden sollen, wenn es um die Behandlung der zugrundeliegenden Hepatitis-B-Infektion geht. In diesen Leitlinien ist Peginterferon erwähnt. Deshalb haben wir in der 203-Studie gesagt, okay, in dieser randomisierten kontrollierten Studie haben wir für die zugrundeliegende Hepatitis-B-Infektion die Behandlung mit Interferon vorgesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel?

Frau Bickel: Ja, trotzdem lag diese Interferon-Studie der Zulassungsbehörde vor. Warum hat sie, wenn sie vorlag, nur das für Tenofovir oder für die Nukleosidanaloga ausgesprochen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Schöneweis.

Frau Dr. Schöneweis (MYR): Ja, die 203-Studie lag mit ihren vier Behandlungsarmen der EMA zur Begutachtung vor. Dies wurde auch diskutiert, und sie sind, wie es in der Fachinformation derzeit beschrieben ist, zu dem übereinkommenden Schluss gekommen, dass es so explizit als Monotherapie bzw. als Kombination mit den Lux vorhanden ist und dass, wenn es um die Peginterferon-Therapie geht, dieser Zusatz in der Fachinformation erwähnt wird, dass hier bitte richtlinienkonform wie zum Beispiel in der EASL-Guideline oder auch in den deutschen S3-Richtlinien behandelt werden kann, ohne den weiteren Zusatz von Interferon zu nennen, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ja, ich höre auf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann schaue ich in die Runde. Weitere Wortmeldungen? – Ich sehe keine mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer MYR die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht noch einmal die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Wer macht das? Wieder Herr Vogel oder ein anderer? – Herr Vogel, bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Vogel (MYR): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Meine Damen und Herren! Vielen Dank für die offene und konstruktive Diskussion heute. Für uns war es wichtig, mit Ihnen in den Dialog eintreten zu können, da aus unserer Sicht Hepcludex wesentlich zu einer besseren Versorgung von schwererkrankten HDV-Patienten beiträgt. Lassen Sie mich noch einmal explizit auf die Situation dieser schwererkrankten Patienten hinweisen. Wir sprechen über Patienten mit chronischer Hepatitis-Delta-Infektion, der schwersten Form der viralen Hepatitiden. Das Risiko für schwerwiegende Verläufe mit Leberzirrhose, hepatozellulärem Karzinom, Leberdekomensation, notwendiger Lebertransplantation und Tod steigt für diese Patienten gegenüber einer alleinigen HDV-Infektion deutlich an. Hepcludex ist die erste und einzige Therapieoption für diese Patienten. Die Verbesserung für die Patienten durch Hepcludex liegt vor allem in dem virologischen und dem biochemischen Ansprechen und der damit dauerhaften Suppression der Viruslast bei hoher Verträglichkeit, nachgewiesen durch randomisierte kontrollierte Studien mit dem Evidenzgrad Ib. Daher sehen wir einen evidenzbasierten, formal im Ausmaß nicht quantifizierbaren, mindestens aber beträchtlichen Vorteil für Hepcludex. Damit möchten wir zum Schluss kommen und uns nochmals für die offene und konstruktive Diskussion heute bedanken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für dieses Schlusswort und für die Zusammenfassung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers. Danke an alle, die uns heute Rede und Antwort gestanden und unsere Fragen beantwortet haben, insbesondere auch an die klinischen Experten. Wir können die Anhörung damit beenden. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Abwägungen bei der Entscheidung einbeziehen. Ich beende die Anhörung, wünsche denen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Tag. Teilweise haben wir bei der nächsten Anhörung noch identische Personen, und es geht in vier Minuten weiter mit der nächsten Anhörung multiresistente HIV-Infektion Ibalizumab. Danke schön und noch einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 13:58 Uhr