

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bulevirtid (Hepcludex®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 19.12.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	13
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	16
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	16
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-12: Dosierung für pädiatrische Patienten bei Anwendung von BLV 2 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	17

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMNOG	Arzneimittelneuordnungsgesetz
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BLV	Bulevirtid
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
HBV	Hepatitis B-Virus
HDV	Hepatitis D(elta)-Virus
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ID	Identifikationsnummer für Diagnosen
PEG-IFN	Peginterferon alfa
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
SGB	Sozialgesetzbuch
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Gilead Sciences Ireland UC
Anschrift:	Carrigtohill County Cork, T45 DP77 Irland

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Bulevirtid
Handelsname:	Hepcludex®
ATC-Code:	J05AX28
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	41961
Pharmazentralnummer (PZN)	16653371
ICD-10-GM-Code	B18.0 Chronische Virushepatitis D
Alpha-ID	119230
<small>ATC-Code=Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code, ASK=Arzneistoffkatalog, GM=German Modification, ICD=Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, ID=Identifikationsnummer für Diagnosen, PZN=Pharmazentralnummer</small>	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Hepcludex wird angewendet zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden. ^b	31. Juli 2020 1. Erweiterung des Anwendungsgebietes: 25. November 2024	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: BLV wurde nach der am 31. Juli 2020 erfolgten Zulassung für Erwachsene im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)-Prozesses als Orphan Drug bereits bewertet (Vorgangsnummer 2020-09-01-D-579), sodass die hier neue und damit bewertungsrelevante Population ausschließlich die Population der Kinder und Jugendlichen ab einem Alter von 3 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 10 kg umfasst.</p> <p>AMNOG=Arzneimittelneuordnungsgesetz, BLV=Bulevirtid, HDV=Hepatitis D(elta)-Virus, RNA=Ribonukleinsäure</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet ^a	Nicht zutreffend
<p>a: Bis zum Zeitpunkt der Zulassungserweiterung am 25. November 2024 bestand für das zu bewertende Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung in folgendem Anwendungsgebiet: 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. Die Zulassung für dieses Anwendungsgebiet wurde am 31. Juli 2020 erteilt.</p> <p>Mit der Zulassungserweiterung und entsprechender Umformulierung der Indikation erhält dieses Anwendungsgebiet auch die Teilpopulation der Kinder und Jugendlichen (≥ 3 bis < 18 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 10 kg), die in dem vorliegenden Dossier dargestellt werden.</p> <p>HDV=Hepatitis D(elta)-Virus, RNA=Ribonukleinsäure</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
Nicht zutreffend		
<small>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss</small>		

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

Bei Bulevirtid (BLV) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen für Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V nur nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vorgelegt werden, wenn der Umsatz des Arzneimittels in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Es ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Es bedarf keiner Ausführungen zu einer zVT.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Da es sich bei BLV um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, gelten der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von BLV bereits durch die Zulassung als belegt.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Pädiatrische Patienten (3 bis <18 Jahre, ≥ 10 kg) mit chronischer HDV-Infektion und kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. HDV=Hepatitis D(elta)-Virus, RNA=Ribonukleinsäure		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Da es sich bei BLV um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden handelt, gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V nur nach Aufforderung durch den G-BA vorgelegt werden, wenn der Umsatz des Arzneimittels in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Es ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Es bedarf keiner Ausführungen zu einer zVT.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLV bei pädiatrischen Patienten wurden nicht in klinischen Studien untersucht. Die Zulassungserweiterung und die empfohlene Dosierung von BLV bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg basieren auf einer populationspharmakokinetischen/pharmakodynamischen Modellierung und Simulation und einer Extrapolationsstudie; für pädiatrische Patienten liegen somit keine nutzenbewertungsrelevanten Studien vor

Entsprechend wird ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für BLV bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg abgeleitet.

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

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

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

Die relevante Zielpopulation für BLV sind pädiatrische Patienten mit einer chronischen Hepatitis D(elta)-Virus- (HDV)-Infektion ab einem Alter von 3 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-Ribonukleinsäure (RNA) getestet wurden.

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

Die chronische Hepatitis D wird als die schwerste Form der chronischen viralen Hepatitis angesehen und ist im Vergleich zu einer Hepatitis B-Virus- (HBV)-Monoinfektion mit einer rascheren Entwicklung von Leberzirrhose und einem höheren Risiko für Dekompensation und Tod assoziiert. So ist das relative Risiko für die Entwicklung einer Zirrhose bei anti-HDV-positiven Patienten nahezu viermal höher als bei HBV-monoinfizierten Patienten. 10-15% der chronisch HDV-infizierten Patienten entwickeln innerhalb von 5 Jahren nach der Infektion eine Zirrhose; innerhalb von 30 Jahren steigt der Anteil auf bis zu 80%. Darüber hinaus stellt die HDV-Infektion einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms dar. Mit dem Fortschreiten der chronischen HDV-Infektion steigt das Mortalitätsrisiko kontinuierlich an.

Abgesehen von BLV steht für die Behandlung der chronischen HDV-Infektion derzeit keine weitere wirksame antivirale Therapie zur Verfügung. Als Immunmodulator weist pegyliertes Interferon alfa (PEG-IFN) zwar auch eine gewisse Wirkung auf HDV auf, ist für die Therapie der chronischen HDV-Infektion jedoch nicht zugelassen und PEG-IFN-assoziierte Nebenwirkungen sind sehr häufig und oftmals schwer. Die Ergebnisse, die mit PEG-IFN bei Kindern mit HDV-Infektion erzielt werden können, werden als suboptimal beschrieben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit BLV steht erstmals eine wirksame antivirale Therapie zur Behandlung der HDV bei pädiatrischen Patienten (ab einem Alter von 3 bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg) zur Verfügung. Somit deckt BLV einen erheblichen und bislang ungedeckten Bedarf für die pädiatrischen Patienten mit chronischer HDV-Infektion.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Pädiatrische Patienten (3 bis <18 Jahre, ≥ 10 kg) mit chronischer HDV-Infektion und kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden	2
<small>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HDV=Hepatitis D-Virus, RNA=Ribonukleinsäure</small>		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Pädiatrische Patienten (3 bis <18 Jahre, ≥10 kg) mit chronischer HDV-Infektion und kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden	Pädiatrische Patienten (3 bis <18 Jahre, ≥10 kg) mit chronischer HDV-Infektion und kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	2
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HDV=Hepatitis D-Virus, RNA=Ribonukleinsäure</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Pädiatrische Patienten (3 bis <18 Jahre, ≥ 10 kg) mit chronischer HDV-Infektion und kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden	72.748,27 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. HDV=Hepatitis D-Virus, RNA=Ribonukleinsäure		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
Nicht zutreffend				
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von BLV sind in der Produktinformation sowie dem Risk-Management-Plan beschrieben. Die Behandlung darf nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung von Patienten mit HDV-Infektionen erfahren ist.

BLV sollte einmal täglich (alle 24 Stunden \pm 4 Stunden) durch subkutane Injektion als Monotherapie oder in Kombination mit einem Nukleosid-/Nukleotidanalogen zur Behandlung der HBV-Grundinfektion verabreicht werden.

Die empfohlene Dosis von BLV bei erwachsenen Patienten beträgt 2 mg einmal täglich. Die empfohlene Dosis von BLV bei pädiatrischen Patienten basiert auf dem Körpergewicht, wie in der nachfolgenden Tabelle angegeben.

Tabelle 1-12: Dosierung für pädiatrische Patienten bei Anwendung von BLV 2 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Körpergewicht (kg)	Dosierung von rekonstituiertem BLV 2 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (mL)	Tagesdosis BLV
10 kg bis <25 kg	0,5 mL	1 mg
25 kg bis <35 kg	0,75 mL	1,5 mg
35 kg und mehr	1 mL	2 mg
BLV=Bulevirtid		

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht bekannt. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie dies mit einem klinischen Nutzen verbunden ist. Im Falle einer anhaltenden (6 Monate) Hepatitis B-Oberflächen-Antigen-Serokonversion oder eines Verlusts des virologischen oder biochemischen Ansprechens sollte ein Behandlungsabbruch erwogen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurden keine Studien mit BLV durchgeführt. Die Nierenfunktion ist sorgfältig zu überwachen. Da Gallensalze über die Nieren ausgeschieden werden, kann die Erhöhung der Gallensalze bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung stärker ausfallen.

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Turcotte-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Sicherheit und Wirksamkeit von BLV bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose sind nicht erwiesen. Die Anwendung bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung wird nicht empfohlen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLV bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren wurden nicht in klinischen Studien untersucht. Die empfohlene Dosierung von BLV für pädiatrische Patienten mit kompensierter Lebererkrankung ab einem Alter von 3 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg basiert auf einer populationspharmakokinetischen/pharmakodynamischen Modellierung und Simulation.

Die zugrundeliegende HBV-Infektion sollte gleichzeitig gemäß den aktuellen Behandlungsleitlinien behandelt werden. Eine engmaschige Überwachung der HBV-Desoxyribonukleinsäure- (DNA)-Konzentrationen wird empfohlen. Das Absetzen der Behandlung mit BLV kann zu einer Reaktivierung von HDV- und HBV-Infektionen und zu einer Exazerbation der Hepatitis führen. Bei Abbruch der Behandlung sind die Leberfunktionstests (einschließlich der Transaminasenspiegel) sowie die HBV-DNA- und HDV-RNA-Viruslast sorgfältig zu überwachen.

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von BLV bei Schwangeren vor. Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, die Anwendung von BLV während der Schwangerschaft sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütung anwenden, zu vermeiden. Es ist nicht bekannt, ob BLV in die Muttermilch übergeht.