

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bulevirtid (Hepcludex®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 19.12.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	7
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	7
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	9
2.4 Referenzliste für Modul 2	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Wirkmechanismus von BLV.....	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMNOG	Arzneimittelneuordnungsgesetz
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BLV	Bulevirtid
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EU	Europäische Union
HBV	Hepatitis B-Virus
HDV	Hepatitis D(elta)-Virus
NTCP	Natriumtaurocholat-Co-Transport-Polypeptid
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
SGB	Sozialgesetzbuch

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Bulevirtid
Handelsname:	Hepcludex®
ATC-Code:	J05AX28
ATC-Code=Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16653371	EU/1/20/1446/001	BLV 2 mg	30 Durchstechflaschen Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
BLV=Bulevirtid, EU=Europäische Union, PZN=Pharmazentralnummer			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Das zu bewertende Arzneimittel Hepcludex[®] enthält den Wirkstoff Bulevirtid (BLV).

BLV wurde am 31. Juli 2020 von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zur Behandlung einer chronischen Hepatitis D(elta)-Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-Ribonukleinsäure (RNA) getestet wurden, zugelassen¹. Die entsprechende Nutzenbewertung von BLV wurde mit dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 18. Februar 2021 abgeschlossen [2]. Im Rahmen der erfolgten Zulassungserweiterung steht BLV nun auch für pädiatrische Patienten ab einem Alter von 3 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg zur Verfügung.

Das HDV ist ein natürliches Satelliten-Virus des Hepatitis B-Virus (HBV), das die HBV-Hüllproteine zur Replikation benötigt. Entsprechend sind sowohl die Infektion der Hepatozyten durch HDV als auch die Freisetzung neuer Viruspartikel von der Existenz einer HBV-Infektion und der Verfügbarkeit des lipidhaltigen Hepatitis B-Oberflächenantigens abhängig [3-5]. Nach der unspezifischen Bindung von HDV an Heparansulfat-Proteoglykan erfolgt der Eintritt von HBV und HDV in die Hepatozyten rezeptorvermittelt über den in Hepatozyten exprimierten Gallensalztransporter Natriumtaurocholat-Co-Transport-Polypeptid (NTCP), der als essentieller HBV-/HDV-Eintrittsrezeptor dient.

BLV ist ein synthetisch hergestelltes Lipoprotein aus 47 Aminosäuren, das spezifisch an NTCP bindet [4, 5] und auf diesem Weg den Eintritt von HDV und HBV in Hepatozyten durch die Bindung an und Inaktivierung von NTCP blockiert [5-7]. Die Wirkung des Eintrittsinhibitors BLV tritt bei pikomolaren Konzentrationen in vitro und in vivo ein (siehe Abbildung 1), womit letztendlich die Infektion der Hepatozyten verhindert wird [5, 6]. Die Inaktivierung der NTCP-

¹ Die zunächst bedingte Zulassung von BLV im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde am 18. Juli 2023 von der EMA in eine reguläre umgewandelt [1].

Rezeptorfunktion durch BLV ist höchstwahrscheinlich irreversibel [5]. Bereits infizierte Leberzellen sterben nach und nach apoptotisch ab oder werden vom Immunsystem eliminiert.

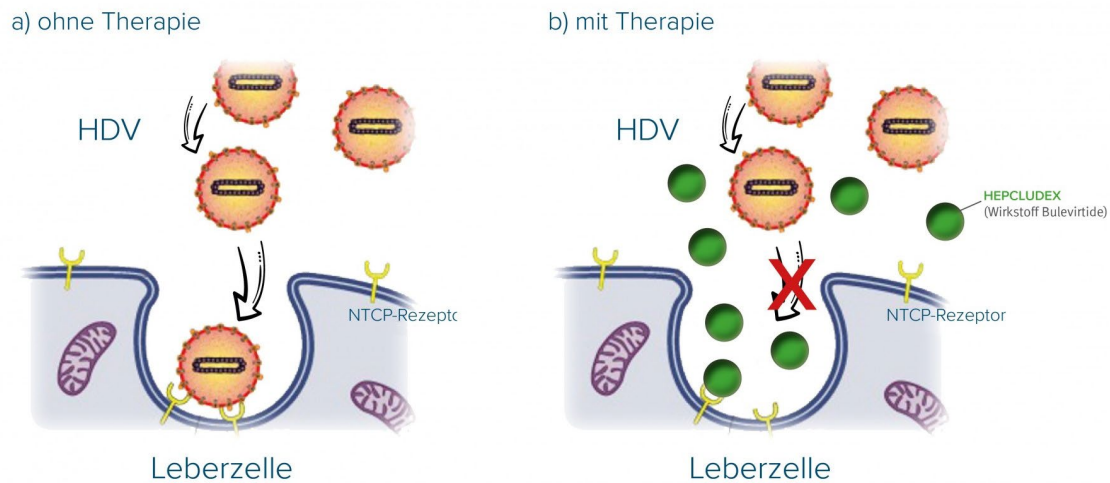


Abbildung 1: Wirkmechanismus von BLV

BLV blockiert den Gallensalztransporter NTCP (gelb), den die Virionen (orange) als Eintrittsrezeptoren in die Leberzellen nutzen.

Quelle: [8]

BLV=Bulevirtid, HDV=Hepatitis D-Virus, NTCP=Natriumtaurocholat-Co-Transport-Polypeptid

Die natürliche Funktion von NTCP im enterohepatischen Kreislauf umfasst die Wiederaufnahme von konjugierten Gallensalzen in die Hepatozyten über die Leber [9, 10]. Vor diesem Hintergrund ist eine Beeinträchtigung des Gallensäuretransports durch BLV grundsätzlich möglich, allerdings wird das virale Eindringen bereits mit pikomolaren Dosen inhibiert [5, 11], weshalb davon ausgegangen werden kann, dass BLV in therapeutischer Dosierung zwar die Infektion des Hepatozyten mit HDV verhindert, der Transport von Gallensalzen und anderen Substraten jedoch weiterhin möglich ist.

Aufgrund des Schutzes nicht infizierter und neu gebildeter Hepatozyten vor einer Neu-, respektive Reinfektion einerseits und der Eliminierung infizierter Hepatozyten (durch Immunsystem-vermittelte Zellzerstörung, zytolytische Effekte der HDV-Replikation oder durch natürlichen Zelltod) andererseits kommt es in der Konsequenz zu einer Gesamtverminderung infizierter Zellen.

Mit BLV steht somit erstmals eine zugelassene Therapie für die chronische HDV-Infektion zur Verfügung.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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	Ja	31. Juli 2020 1. Erweiterung des Anwendungsgebietes: 25. November 2024	A
<p>a: Fortlaufende 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>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation von BLV entnommen [7].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: 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>	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf den Daten der internen Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers.

Angaben zum Wirkmechanismus von BLV wurden anhand der Fachinformation sowie Sekundärliteratur (siehe Referenzliste) gemacht.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] European Medicines Agency. Hepcludex (bulevirtide): An overview of Hepcludex and why it is authorised in the EU. 2023.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bulevirtid (chronische Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion). 18. Februar 2021.
- [3] Cornberg M, Sandmann L, Protzer U, Niederau C, Tacke F, Berg T, et al. 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). 2021.
- [4] Da BL, Heller T, Koh C. Hepatitis D infection: from initial discovery to current investigational therapies. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2019 Aug;7(4):231-45.
- [5] Nkongolo S, Hollnberger J, Urban S. [Bulevirtide as the first specific agent against hepatitis D virus infections-mechanism and clinical effect]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2022 Feb;65(2):254-63.
- [6] European Medicines Agency. Assessment report Hepcludex: International non-proprietary name: bulevirtide. Procedure No EMEA/H/C/004854/0000. 2020.
- [7] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Hepcludex (Bulevirtid) 2 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand der Information: November 2024.
- [8] Universitätsklinikum Heidelberg, Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF). Erstes Medikament gegen Hepatitis D von der Europäischen Kommission zugelassen. Eine chronische Krankheit wird therapierbar. 4. August 2020. URL: <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/newsroom/eine-chronische-krankheit-wird-therapierbar/> (aufgerufen am: 06.11.2024).
- [9] Ni Y, Lempp FA, Mehrle S, Nkongolo S, Kaufman C, Falth M, et al. Hepatitis B and D viruses exploit sodium taurocholate co-transporting polypeptide for species-specific entry into hepatocytes. *Gastroenterology*. 2014 Apr;146(4):1070-83.
- [10] Haag M, Hofmann U, Mürdter TE, Heinkele G, Leuthold P, Blank A, et al. Quantitative bile acid profiling by liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry: monitoring hepatitis B therapy by a novel Na(+)-taurocholate cotransporting polypeptide inhibitor. *Anal Bioanal Chem*. 2015 Sep;407(22):6815-25.
- [11] Mentha N, Clement S, Negro F, Alfaiate D. A review on hepatitis D: From virology to new therapies. *J Adv Res*. 2019 May;17:3-15.