

# Nutzenbewertung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a  
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Bulevirtid**

**Neues Anwendungsgebiet: Behandlung einer chronischen  
Hepatitis-Delta-Virus-Infektion mit kompensierter  
Lebererkrankung bei pädiatrischen Patientinnen und  
Patienten  $\geq 3$  bis  $< 18$  Jahre**

Datum der Veröffentlichung: 1. April 2025

Version 1.0

## **Inhaltsverzeichnis**

Tabellenverzeichnis .....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
Hintergrund.....	5
1 Fragestellung.....	6
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien .....	7
3 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	8
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	9
Referenzen .....	10

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Dosierung für pädiatrische Patienten bei Anwendung von Bulevirtid 2 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung gemäß Fachinformation .....	6
Tabelle 2: Übersicht über die Studienbasis .....	7

## **Abkürzungsverzeichnis**

EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDV	Hepatitis-Delta-Virus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

## Hintergrund

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. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (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 1. Halbs. 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 durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bulevirtid zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Bulevirtid in seiner Sitzung am 25. März 2025 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 23. Dezember 2024 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. April 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1 Fragestellung

Bulevirtid (Hepcludex®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [3]:

Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten (im 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-RNA getestet wurden.

Gemäß Fachinformation basiert die empfohlene Dosis von Bulevirtid bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten auf dem Körpergewicht, wie in Tabelle 1 angegeben.

*Tabelle 1: Dosierung für pädiatrische Patienten bei Anwendung von Bulevirtid 2 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung gemäß Fachinformation*

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

## 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

### Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 2: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatz- nutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
<b>Studien zum Wirkstoff</b>				
- <sup>1)</sup>	-	-	-	-

<sup>1)</sup> Der pU beschreibt im Dossier, dass für pädiatrische Patientinnen und Patienten keine nutzenbewertungsrelevanten Studien vorliegen.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Gemäß Fachinformation wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Bulevirtid bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren nicht in klinischen Studien untersucht. Die empfohlene Dosierung von Bulevirtid für pädiatrische Patientinnen und 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. Dementsprechend reicht der pU keine klinischen Daten für das vorliegende Anwendungsgebiet ein und gibt an, dass für pädiatrische Patientinnen und Patienten keine nutzenbewertungsrelevanten Studien vorliegen.

### Zur Nutzenbewertung für Bulevirtid herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Bulevirtid [2]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [1]
- Fachinformation zu Bulevirtid [3]

### 3 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

Bulevirtid (Hepcludex®) ist gemäß Fachinformation zugelassen zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus(HDV)-Infektion bei erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und 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. Für Bulevirtid liegt eine Zulassung 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 vor.

Grundlage dieses Nutzenbewertungsverfahrens ist eine Zulassungserweiterung auf die pädiatrische Patientenpopulation (im Alter von 3 bis < 18 Jahren). Die initiale Zulassung für erwachsene Patientinnen und Patienten basiert auf den zulassungsbegründenden Studien MYR202 und MYR203. Bei Studie MYR202 handelt es sich um eine abgeschlossene multizentrische, offene, randomisierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von drei unterschiedlichen Bulevirtid-Dosierungen (2 mg/tgl., 5 mg/tgl., 10 mg/tgl.) für 24 Wochen in Kombination mit Tenofovir im Vergleich zu einer Tenofovir-Monotherapie bei erwachsenen Personen mit HDV-Infektion. Studie MYR203 ist eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von drei unterschiedlichen Bulevirtid-Dosierungen (2 mg/tgl., 5 mg/tgl., 10 mg/tgl.) mit Pegyliertem Interferon alfa 2a im Vergleich zu Pegyliertem Interferon alfa 2a oder Tenofovir bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer HDV- und Hepatitis-B-Virus-Koinfektion.

Die Zulassung für pädiatrische Patientinnen und Patienten basiert auf einer populationspharmakokinetischen/pharmakodynamischen Modellierung und Simulation sowie einer Extrapolationsstudie ausschließlich basierend auf Expositionsdaten der erwachsenen Population. Im Rahmen der Zulassung wurden somit Daten der erwachsenen Population lediglich durch Simulationen und Extrapolation auf pädiatrische Patientinnen und Patienten übertragen. Für das vorliegende Anwendungsgebiet pädiatrischer Patientinnen und Patienten ab 3 Jahren wurden somit keine klinischen Studien vom pU eingereicht. In Studienregistern konnten ebenfalls keine klinischen Studien zum Wirkstoff identifiziert werden. Es wird die Auffassung des pU geteilt, dass für pädiatrische Patientinnen und Patienten keine nutzenbewertungsrelevanten Studien vorliegen. Dementsprechend können im Rahmen der Nutzenbewertung keine Aussagen zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Bulevirtid bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet getroffen werden.



## **4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

## Referenzen

1. **European Medicines Agency (EMA).** Hepcludex: CHMP extension of indication variation assessment report; EMEA/H/C/004854/II/0031 [online]. 17.10.2024. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 18.02.2025]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/hepcludex-h-c-004854-ii-0031-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/hepcludex-h-c-004854-ii-0031-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
2. **Gilead Sciences.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Bulevirtid (Hepcludex), zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-D-Virus (HDV)-Infektion bei pädiatrischen Patienten (im Alter von 3 bis < 18 Jahren) mit kompensierter Lebererkrankung; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 19.12.2024.
3. **Gilead Sciences.** Hepcludex 2 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 11.2024. Berlin. [Zugriff: 12.02.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.