

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 TT. MM JJJJ Bx

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 Amendement 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.
<p>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</p>		

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>)					
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.

Endpunktkategorie Endpunkt	Bulevirtid + Tenofovir		Tenofovir		Bulevirtid + Tenofovir vs. Tenofovir
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR (95%-KI) p-Wert
Reduktion der HDV-RNA um $\geq 2 \log_{10}$ 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
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

Endpunktkategorie Endpunkt	Bulevirtid + Tenofovir		Tenofovir		Bulevirtid + Tenofovir vs. Tenofovir
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR (95%-KI) p-Wert
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
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR (95%-KI) p-Wert
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
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 $\geq 2 \log_{10}$ 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

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 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 ≥ 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
- 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 ≥ 3	15	3 (20,0)	15	7 (46,7)	0,43 [0,14; 1,35] 0,128

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
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
- 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-Steuer: 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