

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Bulevirtid (Neubewertung eines Orphan Drugs nach
Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze (Hepatitis-
Delta-Virus (HDV)-Infektion, HDV-RNA-positiv, ≥ 3 Jahre, ≥ 10
kg KG))

Vom 19. Februar 2026

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Bulevirtid (Hepcludex) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	11
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
2.4	Therapiekosten	13
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	16
3.	Bürokratiekostenermittlung	19
4.	Verfahrensablauf	19

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung 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

Der Wirkstoff Bulevirtid (Hepcludex) wurde am 1. September 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Hepcludex zur Behandlung der Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion, HDV-RNA-positiv, ≥ 3 Jahre, ≥ 10 kg Körpergewicht ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 18. Februar 2021 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Bulevirtid im Anwendungsgebiet „zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion bei Erwachsenen mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden“ gemäß § 35a SGB V beschlossen. Die Gültigkeit des vom G-BA getroffenen Beschlusses vom 18. Februar 2021 wurde bis zum 1. Juni 2025 befristet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo am 30. Mai 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Am 26. November 2024 hat Bulevirtid die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 19. Dezember 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Bulevirtid mit dem neuen Anwendungsgebiet zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion bei pädiatrischen Patienten eingereicht.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 Verfahrensordnung (VerfO) zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Das Arzneimittel Hepcludex hat spätestens am 28. Februar 2025 die Umsatzschwelle von 30 Millionen Euro überschritten. Mit Beschlussfassung vom 18. Juni 2025 hat der G-BA daher nach Feststellung des Übersteigens der 30 Millionen Euro-Umsatzgrenze gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V für das Fertigarzneimittel Hepcludex mit dem Wirkstoff Bulevirtid sowohl das Verfahren der erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf als auch das Verfahren zur Nutzenbewertung im neuen Anwendungsgebiet nach § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 VerfO des G-BA eingestellt.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 27. Juni 2025 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro-Umsatzschwelle innerhalb des Zeitraums von März 2024 bis einschließlich Februar 2025 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 1. September 2025 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 1. September 2025 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2025 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 seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Bulevirtid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im 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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19.12.2025. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Bulevirtid (Hepcludex) gemäß Fachinformation

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.02.2026):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) Erwachsene mit chronischer Hepatitis-D-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Bulevirtid:

Best Supportive Care

b) Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 bis < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis-D-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Bulevirtid:

Best Supportive Care

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist neben dem Wirkstoff Bulevirtid kein weiteres Arzneimittel zur Behandlung einer chronischen HDV-Infektion bei pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Frage.
- zu 3. Im Anwendungsgebiet liegt ein Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Bulevirtid vom 18. Februar 2021 für die Behandlung der chronischen HDV-Infektion bei Erwachsenen vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet ist limitiert. Derzeit ist Bulevirtid der einzige Wirkstoff, der zur Behandlung einer chronischen HDV-Infektion zugelassen ist. Da es sich bei einer HDV-Infektion stets um eine Koinfektion mit einer Hepatitis-B-Infektion (HBV-Infektion) handelt, wird gemäß S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zur Behandlung einer HBV/HDV-Infektion eine adäquate Therapie der HBV-Infektion empfohlen. Die Leitlinie richtet sich sowohl an Kinder und Jugendliche als auch an Erwachsene mit einer HBV-Infektion sowie HDV-Koinfektion. Dabei soll der Einsatz von pegyliertem Interferon (Peginterferon) alfa bei allen Patientinnen und Patienten mit chronischer HBV/HDV-Koinfektion mit einer kompensierten Lebererkrankung geprüft werden. Das Addendum „Antivirale Therapie der chronischen Hepatitis-D-Virusinfektion“ zur S3-Leitlinie wurde unter dem Aspekt der Verfügbarkeit von Bulevirtid erstellt und listet Bulevirtid und Peginterferon alfa als Therapieoptionen mit antiviraler Wirksamkeit gegen eine HDV-Infektion. Die Vor- und Nachteile der beiden Therapiekonzepte sollen gemäß Addendum gegeneinander abgewogen und mit den Patientinnen und Patienten besprochen werden. Peginterferon alfa ist nicht für die Behandlung der HDV-Infektion zugelassen.

Im Rahmen des Stimmabgabeverfahrens wurde zudem auf das hohe Nebenwirkungsprofil der Interferone hingewiesen und hervorgehoben, dass Peginterferon alfa aufgrund der Kontraindikationen in der Versorgung nur eine untergeordnete Rolle einnimmt.

Insbesondere vor dem Hintergrund keiner weiteren zugelassenen Wirkstoffe bestimmt der G-BA für Bulevirtid zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit chronischer HDV-Infektion Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie. Als „Best Supportive Care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse adäquate Therapie der zugrundeliegenden HBV-Infektion vorausgesetzt; gemäß S3-Leitlinie soll bei Patientinnen und Patienten mit chronischer HBV/HDV-Koinfektion der Einsatz von Peginterferon alfa für die Behandlung der HBV-Infektion geprüft werden.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Bulevirtid wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit chronischer Hepatitis-D-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 bis < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis-D-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

a) Erwachsene mit chronischer Hepatitis-D-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung

Der pharmazeutische Unternehmer legt für erwachsene Patientinnen und Patienten die Ergebnisse der Studie MYR301 vor. Im Rahmen der Zulassung wurden durch die EMA weitere klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Bulevirtid zur Prüfung beauftragt. Mit der Durchführung der Studie MYR301 wurde diese Auflage im Rahmen einer Re-Bewertung durch die EMA als erfüllt angesehen, sodass die Zulassung von Bulevirtid von einer bedingten in eine reguläre Zulassung umgewandelt wurde.

Der Beschluss zur Nutzenbewertung von Bulevirtid vom 18. Februar 2021 wurde befristet, um die durch den pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich im Zulassungsprozess einzureichenden Daten in der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigen zu können. Die Vorlage der Daten der Studie MYR301 erfüllt somit die Auflagen der Befristung des Beschlusses vom 18. Februar 2021.

Bei der Studie MYR301 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bulevirtid. Sie wurde im Zeitraum von April 2019 bis August 2024 an 16 Zentren in Deutschland, Italien, Russland und Schweden durchgeführt. Eingeschlossen wurden Erwachsene im Alter von 18 bis 65 Jahren mit chronischer HBV- und HDV-Infektion, die zum Screeningzeitpunkt positiv für HDV-RNA im Serum/Plasma getestet waren und eine erhöhte Alanin-Aminotransferase aufwiesen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 auf drei Studienarme mit einer Behandlung von 2mg/d Bulevirtid, 10 mg/d Bulevirtid und keiner Behandlung über einen Zeitraum von 48 Wochen gefolgt von 10 mg/d Bulevirtid. Die gesamte Behandlungsdauer mit Bulevirtid betrug in jedem Studienarm 144 Wochen, gefolgt von einer Nachbeobachtung von 96 Wochen. Der Studienarm mit 10 mg/d Bulevirtid entspricht nicht der Zulassung und wird folglich für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Im Vergleichsarm, in dem in den ersten 48 Wochen keine Hepatitis-D-spezifische Behandlung durchgeführt wurde, durften die Studienteilnehmenden zur Behandlung der HBV-Infektion Nukleosid-/Nukleotid-Analoga erhalten, was bei 63 % der Fall war. Die Behandlung wird als adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care eingeschätzt. Jedoch verbleiben Unsicherheiten, da unklar ist, inwieweit für die Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms nach einer entsprechenden Prüfung gemäß den Leitlinienempfehlungen alternativ der Einsatz von Peginterferon alfa zur Behandlung der HBV-Infektion in Frage gekommen wäre. Unter Betrachtung der Patientencharakteristika wird davon ausgegangen, dass für einen relevanten Anteil der mit Nukleosid-/Nukleotid-Analoga behandelten Patientinnen und Patienten in der Studie MYR301 auch eine zulassungs- und leitlinienkonforme Behandlung der chronischen HBV-Infektion mit Peginterferon alfa hätte erfolgen können und diese im deutschen Versorgungskontext potenziell durchgeführt worden wäre.

In Vergleichsarm der Studie werden die Studienteilnehmenden nach 48 Wochen auf 10 mg/d Bulevirtid eingestellt, sodass ab diesem Zeitpunkt keine Daten zum Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr vorliegen.

Für die Nutzenbewertung ist somit der Zeitraum der ersten 48 Wochen der Studie relevant, der einen Vergleich zwischen 2mg/d Bulevirtid (N = 49) und Best Supportive Care (N = 51) ermöglicht. Die demografischen und klinischen Charakteristika der Studienteilnehmenden waren zwischen den beiden Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen. Primärer Endpunkt

war das kombinierte (virologische und biochemische) Ansprechen zu Woche 48, darüber hinaus wurden Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen erfasst.

Mortalität

In der Studie MYR301 traten im relevanten Beobachtungszeitraum (48 Wochen) keine Todesfälle auf.

Morbidität

Leber-assoziierte Ereignisse

Es wurde der kombinierte Endpunkt Leber-assoziierte Ereignisse erhoben, definiert als Entwicklung einer Zirrhose, Entwicklung oder Verschlechterung von Gelbsucht, Gerinnungsstörungen, Aszites, hepatische Enzephalopathie, Blutungen aus Ösophagusvarizen, Entwicklung eines Leberzellkarzinoms, Lebertransplantation, leberbedingte Krankenhausaufenthalte oder leberbedingter Tod. In der relevanten Beobachtungsdauer von 48 Wochen traten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf. Auch wenn der kombinierte Endpunkt Ereignisse enthält, deren unmittelbare Patientenrelevanz nicht gesichert ist, kann er für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da in der relevanten Beobachtungsdauer von 48 Wochen in beiden Studienarmen keinerlei Ereignisse auftraten.

Fatigue

Fatigue wurde als patientenberichteter Endpunkt über den Fragebogen „Fatigue Severity Scale“ (FSS) erhoben. Der FSS ist ein generischer Fragebogen zur Beurteilung des Schweregrads der Fatigue-Symptome und ihres Einflusses auf den Alltag der Patientinnen und Patienten. Der FSS besteht aus 9 Items, die auf einer 7-stufigen Skala (1 = vollständige Ablehnung der Aussage; 7 = vollständige Zustimmung) bewertet werden. Höhere Werte bedeuten ein höheres Ausmaß der Fatigue. Für die Nutzenbewertung wird die Responderanalyse zur Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 48 herangezogen. Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitszustand

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde mit der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben. Die Response zur Verbesserung zu Woche 48 war auch hier als Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite operationalisiert. Eine Zunahme des Scores um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen. Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Virologisches Ansprechen

Primärer Endpunkt der Studie war das kombinierte virologische und biochemische Ansprechen. Der kombinierte Endpunkt wurde definiert als gleichzeitiges Eintreten des virologischen Ansprechens (nicht-nachweisbare HDV-RNA [LOD = 6 IU/ml] oder Abfall der

HDV-RNA um $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml im Vergleich zu Studienbeginn) und biochemischen Ansprechens (Normalisierung der Alanin-Aminotransferase (ALT)).

Für eine Validierung als Surrogatparameter für die Vermeidung leberbedingter patientenrelevanter Morbiditätsendpunkte (z.B. entstehen einer Leberfibrose/-zirrhose, Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms) oder für den Endpunkt Mortalität liegen derzeit keine ausreichenden Daten vor.

Das virologische Ansprechen ist jedoch ein für die Beurteilung des klinischen Verlaufs einer HDV-Infektion bedeutsamer Endpunkt und wird daher ergänzend dargestellt.

Für das virologische Ansprechen ergibt sich basierend auf der Komponente „Abfall der Viruslast um $\geq 2 \log_{10}$ “ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Bulevirtid gegenüber Best Supportive Care. In der Komponente „nicht-nachweisbare HDV-RNA“ zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Hepatitis Quality of Life Questionnaire (HQLQ/SF-36)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den Hepatitis Quality of Life Questionnaire (HQLQ) erhoben, der das generische und das krankheitsspezifische Wohlbefinden erfasst. Er setzt sich aus dem generischen Instrument SF-36 und vier weiteren Hepatitis-spezifischen Domänen (insgesamt 15 Items zu gesundheitlichen Problemen, positivem Wohlbefinden, Hepatitis-spezifischen gesundheitlichen Problemen und Hepatitis-spezifischen Einschränkungen) zusammen. Die 36 Items des SF-36 werden zu einem körperlichem (PCS) und einem psychischem (MCS) Summenscore zusammengefasst. Für die Nutzenbewertung wird die Auswertung mit der Responderanalyse für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 48 herangezogen.

Es zeigen sich weder für die Summenscores noch für die Hepatitis-spezifischen Domänen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Nebenwirkungen

In der Studie MYR301 traten bei 83,7 % (Bulevirtid) bzw. 80,4 % (Best Supportive Care) der Studienteilnehmenden unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Bei den Endpunkten schwere unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, traten in der Studie nicht auf.

Eine symptomatische Erhöhung der Gallensalze wäre im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant. In der Studie wurde die Gallensalzerhöhung über den Begriff „Gallensalze erhöht“ (PT nach MedDRA) erfasst. Da dadurch typische durch eine Gallensalzerhöhung bedingte Symptome (z.B. Juckreiz, Kopfschmerzen oder Übelkeit) nicht berücksichtigt werden, kann diese Operationalisierung nicht für die Bewertung berücksichtigt werden.

Im Detail zeigt sich für die Endpunkte „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Bulevirtid.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurde die Studie MYR301 zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bulevirtid vorgelegt. Es liegen direktvergleichende Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Endpunktkategorien der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen über einen Behandlungszeitraum von 48 Wochen vor.

In der Studie MYR301 traten keine Todesfälle auf.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich in den Endpunkten Leber-assoziierte Ereignisse, Fatigue und Gesundheitszustand jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Der Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen ist ein für die Beurteilung des klinischen Verlaufs einer HDV-Infektion bedeutsamer Endpunkt und wird ergänzend dargestellt. Für das virologische Ansprechen liegt basierend auf der Komponente „Abfall der Viruslast um $\geq 2 \log_{10}$ “ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Bulevirtid gegenüber Best Supportive Care vor. In der Komponente „nicht-nachweisbare HDV-RNA“ zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich in der Erfassung über den HQLQ-SF-36 weder für die Summenscores noch für die Hepatitis-spezifischen Domänen in der Gesamtpopulation statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Bei der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigt sich für die schweren UE und SUE jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, traten in der Studie nicht auf. Im Detail zeigt sich für die Endpunkte „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Bulevirtid. Insgesamt werden jedoch keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen abgeleitet.

In der Gesamtschau zeigen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Vor- oder Nachteile von Bulevirtid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

b) Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 bis < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis-D-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung

Für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 bis < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis-D-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung liegen keine Daten aus vergleichenden Studien vor. Der pharmazeutische Unternehmer argumentiert im Dossier für eine Übertragung der vorliegenden Evidenz für Erwachsene auf Kinder und Jugendliche, legt aber keine klinischen Daten für diese Zielpopulation vor, die eine Übertragbarkeit stützen könnten.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nimmt der pharmazeutische Unternehmer von seiner Position Abstand und stimmt der Einschätzung zu, dass keine ausreichenden Daten für einen Evidenztransfer und damit für eine Bewertung des Zusatznutzens vorliegen.

Im Ergebnis wird daher festgestellt, dass der Zusatznutzen von Bulevirtid für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 bis < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis-D-Infektion nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze und um die Bewertung eines neuen Anwendungsgebietes des Wirkstoffes Bulevirtid.

Hepcludex wurde für die 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, zugelassen.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit chronischer Hepatitis-D-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung,
- b) Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 bis < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis-D-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung.

Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best Supportive Care bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der unverblindeten Studie MYR301 vor. Es liegen direktvergleichende Daten von Bulevirtid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie über einen Behandlungszeitraum von 48 Wochen vor.

Es traten keine Todesfälle auf.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich in den Endpunkten Leber-assoziierte Ereignisse, Fatigue und Gesundheitszustand jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Der Surrogatendpunkt virologische Ansprechen wird als für die Beurteilung des klinischen Verlaufs einer HDV-Infektion bedeutsamer Endpunkt ergänzend betrachtet. Für das virologische Ansprechen liegt basierend auf der Komponente „Abfall der Viruslast um 2 Zehnerpotenzen“ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Bulevirtid gegenüber Best Supportive Care vor. In der Komponente „nicht-nachweisbare HDV-RNA“ zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich in der Erfassung über den HQLQ-SF-36 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigt sich für die Gesamtraten der schweren UE und SUE jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, traten in der Studie nicht auf. Im Detail zeigt sich für die Endpunkte „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Bulevirtid. Insgesamt werden jedoch keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen abgeleitet.

In der Gesamtschau zeigen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Vor- oder Nachteile von Bulevirtid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best Supportive Care bestimmt.

Für diese Patientengruppe liegen keine Daten aus vergleichenden Studien vor. Im Ergebnis wird daher festgestellt, dass der Zusatznutzen von Bulevirtid für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 bis < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis-D-Infektion nicht belegt ist.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Für erwachsene Patientinnen und Patienten werden zunächst die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Nutzenbewertungsdossier (143 bis 3 161 Patientinnen und Patienten) herangezogen. Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten aus Deutschland zu chronischer Hepatitis-B-Infektion zugrunde, die insbesondere aufgrund der Erhebungszeiträume aus den Jahren 2002 bis 2013 mit Unsicherheiten behaftet sind. Da Angaben des RKI zufolge die Fallzahlen von Personen mit HBV-Infektionen seit 2015 deutlich zugenommen haben, ist insbesondere bei der vom pharmazeutischen Unternehmer errechneten Untergrenze von einer Unterschätzung auszugehen. Auf Grundlage weiterer Literatur berechnet der pharmazeutische Unternehmer den Anteil mit chronischer HDV-Koinfektion und kompensierter Lebererkrankung, wobei insgesamt Unsicherheiten in der Übertragbarkeit auf die Patientinnen und Patienten in Deutschland bestehen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer eine neue Angabe zur Untergrenze mit 667 Patientinnen und Patienten vor. Diese Angabe ist nicht bewertbar, da der Rechenweg nicht dargelegt wurde. Eine Recherche des IQWiG auf Basis von Daten des PharMaAnalyst (<https://arzneimittel.wido.de/PharMaAnalyst>) für das Jahr 2024 ergibt für Hepcludex eine Anzahl von 159,0 Tsd. Tagesdosen (DDD). Geteilt durch die Anzahl der Tage ergibt dies eine Anzahl von circa 434 Patientinnen und Patienten. Diese Angabe wird vorliegend als untere Grenze herangezogen.

Für Kinder und Jugendliche von 3 bis unter 18 Jahren mit chronischer HDV-Infektion werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Nutzenbewertungsdossier (0 bis 2 Patientinnen und Patienten) herangezogen. Die Angaben beruhen auf Meldedaten des RKI aus den Jahren 2001 bis 2025 und berücksichtigen in der Untergrenze den Abzug einer potenziellen akuten bzw. einer ausgeheilten HDV-Infektion und die Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit kompensierter Lebererkrankung. Sie sind in der Größenordnung plausibel.

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: 14. Januar 2026):

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Dezember 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

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.

Bulevirtid wird als Monotherapie oder in Kombination mit einem Nukleosid-/Nukleotidanalogon zur Behandlung der Hepatitis-B-Virus (HBV)-Grundinfektion verabreicht. Bei Patientinnen und Patienten mit chronischer HBV/HDV-Koinfektion soll der Einsatz von Peginterferon alfa für die Behandlung der HBV-Infektion geprüft werden.

Bulevirtid wird für pädiatrische Patientinnen und Patienten körperlengewichtsabhängig dosiert, wobei die minimale Dosis 1 mg (für Kinder mit einem Körpergewicht unter 25 kg) und die maximale Dosis 2 mg (einem Körpergewicht unter 35 kg) beträgt. Jede Durchstechflasche à 2 mg ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

a) Erwachsene mit chronischer Hepatitis-D-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bulevirtid	kontinuierlich, 1x täglich	365	1	365
Best Supportive Care	patientenindividuell verschieden			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best Supportive Care				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Best Supportive Care	patientenindividuell verschieden			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bulevirtid	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365	365 x 2 mg
Best Supportive Care		patientenindividuell verschieden			
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best Supportive Care					
Best Supportive Care		patientenindividuell verschieden			

b) Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 bis < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis-D-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bulevirtid	kontinuierlich, 1x täglich	365	1	365
Best Supportive Care	patientenindividuell verschieden			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best Supportive Care				
Best Supportive Care	patientenindividuell verschieden			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bulevirtid	1 – 2 mg	1 – 2 mg	1 x 2 mg	365	365 x 2 mg
Best Supportive Care		patientenindividuell verschieden			
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best Supportive Care					
Best Supportive Care		patientenindividuell verschieden			

a) Erwachsene mit chronischer Hepatitis-D-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung

und

b) Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 bis < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis-D-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a 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. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bulevirtid 2 mg	30 PIJ	5 981,31 €	1,77 €	0,00 €	5 979,54 €
Abkürzung: PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung;					

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 und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation

dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende

Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der

Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

a) Erwachsene mit chronischer Hepatitis-D-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Bulevirtid (Hepcludex); Hepcludex 2 mg Pulver
zur Herstellung einer Injektionslösung; Stand: September 2025

b) Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 bis < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis-D-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Bulevirtid (Hepcludex); Hepcludex 2 mg Pulver
zur Herstellung einer Injektionslösung; Stand: September 2025

3. Bürokratiekostenermittlung

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. August 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 1. September 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Bulevirtid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. September 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Bulevirtid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. November 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Januar 2026 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 Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Februar 2026 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. August 2025	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. Januar 2026	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2026	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. Januar 2026 3. Februar 2026	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Februar 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 19. Februar 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken