

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
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

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	20
4.	Verfahrensablauf	20
5.	Beschluss	22
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	32
B.	Bewertungsverfahren.....	33
1.	Bewertungsgrundlagen	33
2.	Bewertungsentscheidung	33
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	33
2.2	Nutzenbewertung	33
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungsverfahren.....	34
1.	Unterlagen des Stellungsverfahren.....	35
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	40

3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	41
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	41
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	42
5.1	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH	42
5.1.1	Gilead Sciences GmbH: Studie MYR301 - Hauptergebnisse der Nachbeobachtungsphase Finaler Datenschnitt Woche 240	96
5.2	Stellungnahme von Dr. Pavel Khaykin; Facharzt für Innere Medizin und Infektiologie; HIV-Schwerpunkt (DAGNÄ); Consultant WHO Europe.....	97
5.3	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	102
5.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	107
D.	Anlagen	125
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	125
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	139
3.	Gilead Sciences GmbH Studie MYR301 – Hauptergebnisse der Nachbeobachtungsphase, Finaler Datenschnitt Woche 240	140

A. Tragende Gründe und Beschluss

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.

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

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 Therapieoptionen 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 Stellungnahmeverfahrens 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 ≥ 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-/Nukleotidanalogen 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 körperlsgewichtsabhängig 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				
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 LebererkrankungBehandlungsdauer:

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/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bulevirtid	1 – 2 mg	1 – 2 mg	1 x 2 mg	365	365 x 2 mg

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
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;					

Stand Lauer-Taxe: 15. Dezember 2025

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

5. 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2026 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 18. Dezember 2025 (BAnz AT 09.03.2026 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden die Angaben zu dem Wirkstoff Bulevirtid in der Fassung des Beschlusses vom 18. Februar 2021 (BAnz AT 09.04.2021 B3) durch die folgenden Angaben ersetzt:**

Bulevirtid

Beschluss vom: 19. Februar 2026

In Kraft getreten am: 19. Februar 2026

BAnz AT 23.03.2026 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. November 2024):

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. Februar 2026):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best Supportive Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Bulevirtid gegenüber Best Supportive Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best Supportive Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Bulevirtid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
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 Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie MYR301: Bulevirtid (relevanter Studienarm mit einer Dosierung von 2 mg/d) versus keine Behandlung der HDV-Infektion

Studiendesign: randomisiert, offen, relevanter Beobachtungszeitraum ist die vergleichende Phase von 48 Wochen

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-113).

Mortalität

Endpunkt	Bulevirtid		Best Supportive Care		Bulevirtid vs. Best Supportive Care
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer
Gesamt mortalität	49	0 (0)	51	0 (0)	–

Morbidität

Endpunkt	Bulevirtid		Best Supportive Care		Bulevirtid vs. Best Supportive Care
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Leber-assoziierte Ereignisse ^b	49	0 (0)	51	0 (0)	–
Fatigue (FSS-Verbesserung zu Woche 48 ^c)	49	20 (40,8)	51	13 (25,5)	1,60 [0,90; 2,85]; 0,121
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS-Verbesserung zu Woche 48 ^c)	49	17 (34,7)	51	13 (25,5)	1,36 [0,74; 2,50]; 0,364
virologisches Ansprechen (<i>ergänzend dargestellt</i>)					
virologisches Ansprechen ^d	49	36 (73,5)	51	2 (3,9)	18,73 [4,77; 73,64]; < 0,001
nicht-nachweisbare HDV-RNA	49	6 (12,2)	51	0 (0)	13,52 [0,78; 233,76]; 0,073
Abfall der Viruslast um $\geq 2 \log_{10}$ (IU/ml)	49	36 (73,5)	51	2 (3,9)	18,73 [4,77; 73,64]; < 0,001

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Bulevirtid		Best Supportive Care		Bulevirtid vs. Best Supportive Care
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
HQLQ^e (SF-36 – Verbesserung zu Woche 48^f)					
körperlicher Summenscore (PCS)	49	4 (8,2)	51	3 (5,9)	1,39 [0,33; 5,88]; 0,717
psychischer Summenscore (MCS)	49	13 (26,5)	51	8 (15,7)	1,69 [0,77; 3,72]; 0,222
körperliche Funktionsfähigkeit	49	11 (22,4)	51	10 (19,6)	1,14 [0,53; 2,45]
körperliche Rollenfunktion	49	15 (30,6)	51	8 (15,7)	1,95 [0,91; 4,19]
körperlicher Schmerz	49	14 (28,6)	51	14 (27,5)	1,04 [0,56; 1,95]
allgemeine Gesundheitswahrnehmung	49	16 (32,7)	51	15 (29,4)	1,11 [0,62; 1,99]
Vitalität	49	14 (28,6)	51	10 (19,6)	1,46 [0,72; 2,97]
soziale Funktionsfähigkeit	49	12 (24,5)	51	6 (11,8)	2,08 [0,85; 5,11]
emotionale Rollenfunktion	49	19 (38,8)	51	16 (31,4)	1,24 [0,72; 2,11]
psychisches Wohlbefinden	49	18 (36,7)	51	15 (29,4)	1,25 [0,71; 2,19]
HQLQ^e (Hepatitis-spezifische Fragen – Verbesserung zu Woche 48^g)					
gesundheitliche Probleme	49	24 (49,0)	51	18 (35,3)	1,39 [0,87; 2,22]; 0,222
positives Wohlbefinden	49	11 (22,4)	51	11 (21,6)	1,04 [0,50; 2,18]; 0,948
Hepatitis-spezifische gesundheitliche Probleme	49	28 (57,1)	51	23 (45,1)	1,27 [0,86; 1,87]; 0,250
Hepatitis-spezifische Einschränkungen	49	16 (32,7)	51	8 (15,7)	2,08 [0,98; 4,42]; 0,057

Nebenwirkungen

Endpunkt	Bulevirtid		Best Supportive Care		Bulevirtid vs. Best Supportive Care
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
	49	41 (83,7)	51	41 (80,4)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	49	2 (4,1)	51	1 (2,0)	2,08 [0,19; 22,23]; 0,598
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ Grad 3)					
	49	5 (10,2)	51	4 (7,8)	1,30 [0,37; 4,56]; 0,771
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	49	0 (0)	51	0 (0)	–
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
symptomatische Erhöhung der Gallensalze		keine geeigneten Daten			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort (SOC, UE)	49	15 (30,6)	51	2 (3,9)	7,81 [1,88; 32,37]; < 0,001
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UE) ^g	49	11 (22,4)	51	0 (0)	23,92 [1,45; 395,20]; < 0,001
a. Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode; beim kombinierten Ansprechen Normalapproximation (Wald-Methode)). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet. b. definiert als Entwicklung einer Zirrhose, Entwicklung oder Verschlechterung von Gelbsucht, Gerinnungsstörungen, Aszites, hepatische Enzephalopathie oder Blutungen aus Ösophagusvarizen, Entwicklung eines Leberzellkarzinoms, Auftreten einer Lebertransplantation, von leberbedingten Krankenhausaufenthalten oder leberbedingtem Tod					

- c. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen.
- d. 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 ALT, abhängig vom Zentrallabor [russische Standorte: ≤ 31 U/l für Frauen und ≤ 41 U/l für Männer; alle anderen Standorte: ≤ 34 U/l für Frauen und ≤ 49 U/l für Männer])
- e. bestehend aus dem SF-36 und 15 weiteren Hepatitis-spezifischen Fragen
- f. Eine Zunahme des PCS um $\geq 9,45$ Punkte bzw. des MCS um $\geq 9,6$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 7,3 bis 70,1 für PCS und 5,8 bis 69,9 für MCS; ermittelt anhand der Normstichprobe von 2009)
- g. Dieser Effekt wird maßgeblich durch den Unterschied hinsichtlich des PTs Kopfschmerzen (9 vs. 0) bestimmt.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HQLQ: Hepatitis Quality of Life Questionnaire; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; RR= Relatives Risiko; (S)UE= (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

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

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	Ø	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	Ø	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ø	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	Ø	Es liegen keine Daten vor.
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 Ø: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

- a) Erwachsene mit chronischer Hepatitis-D-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung
circa 400 – 3 200 Patientinnen und Patienten
- b) Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 bis < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis-D-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung
circa 0 – 2 Patientinnen und 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: 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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Bulevirtid	72 751,07 €
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. Dezember 2025)

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Bulevirtid	72 751,07 €
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. Dezember 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- 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.
- 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.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Februar 2026 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Februar 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 23.03.2026 B4

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. September 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Bulevirtid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Dezember 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bulevirtid (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion, HDV-RNA-positiv, ≥ 3 Jahre, ≥ 10 kg KG)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Bulevirtid
- **Handelsname:** Hepcludex
- **Therapeutisches Gebiet:** Chronische Hepatitis-D-Infektion (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Gilead Sciences GmbH
- **Orphan Drug:** ja
- **Vorgangsnummer:** 2025-09-01-D-1240

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 377,06 kB)

Modul 2

(PDF 379,11 kB)

Modul 3A

(PDF 1,11 MB)

Modul 3B

(PDF 1,15 MB)

Modul 4A

(PDF 4,20 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1258/>

01.12.2025 - Seite 1 von 4

Anhang zu Modul 4A

(PDF 6,67 MB)

Modul 4B

(PDF 4,42 MB)

Anhang zu Modul 4B

(PDF 6,71 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,19 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Bulevirtid (Hepcludex)

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.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Stand der Information: August 2025

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 828,16 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 251,51 kB)

Stellungnahmen

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1258/>

01.12.2025 - Seite 2 von 4

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2025
 - Mündliche Anhörung: 12.01.2026
- Bitte melden Sie sich bis zum 05.01.2026 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(WORD 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.12.2025** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Bulevirtid - 2025-09-01-D-1240*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 12.01.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 05.01.2026 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.09.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.01.2025 \(Verfahren eingestellt\)](#)

[Verfahren vom 01.06.2025 \(Verfahren eingestellt\)](#)

Letzte Änderungen | **als RSS-Feed** ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 12. Januar 2026 um 12:20 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Bulevirtid

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Gilead Sciences GmbH	19.12.2025
Dr. Pavel Khaykin; Facharzt für Innere Medizin und Infektiologie; HIV-Schwerpunkt (DAGNÄ); Consultant WHO Europe; 60329, Frankfurt am Main	07.12.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	19.12.2025
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs-und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	22.12.2025

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Gilead Sciences GmbH						
Fr. Dr. Gündogdu	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Kiesel	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Schacht	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Welte	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Pavel Khaykin; Facharzt für Innere Medizin und Infektiologie; HIV-Schwerpunkt (DAGNÄ); Consultant WHO Europe; 60329, Frankfurt am Main						
Hr. Dr. Khaykin	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs-und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)						
Hr. Prof. Dr. Wedemeyer	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Fr. Dr. Sandmann	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	19. Dezember 2025
Stellungnahme zu	Bulevirtid (HEPCLUDEX®) 2025-09-01-D-1240 bei chronischer 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.
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH (Gilead) Fraunhoferstraße 17 82152 Martinsried/München Deutschland

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Begriff
AASLD	American Association for the Study of Liver Disease
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ALT	Alanin-Aminotransferase
AWG	Anwendungsgebiet
BLV	Bulevirtid
BSC	Best Supportive Care
EASL	European Association for the Study of the Liver
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDV	Hepatitis-Delta-Virus
HIV	Humanes-Immundefizienz-Virus
HQLQ	Hepatitis Quality of Life Questionnaire
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
MCS	Mental Component Summary
mL	Milliliter
NA	Nukleos(t)id-Analoga
PEG-IFN	Pegyliertes Interferon
PT	Preferred Term
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RR	Relatives Risiko
SF-36	Short Form-36
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
UE	Unerwünschte Ereignisse
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusammenfassung Die Hepatitis-Delta-Virus-(HDV)-Infektion stellt die aggressivste Form der Virushepatitis dar – mit hoher Mortalität, Morbidität und Verlust an Lebensqualität. Bulevirtid (BLV) ist derzeit das einzige zugelassene Medikament zur Behandlung der HDV-Infektion. Aktuell werden etwa 750 Patienten in Deutschland mit BLV behandelt. Obwohl BLV den Status eines Orphan Drugs hat, steht für die Nutzenbewertung eine solide Datenbasis zur Verfügung: Die randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) MYR301 konnte folgende Vorteile von BLV gegenüber der Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) zeigen: 1) Deutlich höheres kombiniertes Ansprechen (virologisches und biochemisches Ansprechen) 2) Virologisches Ansprechen mit anhaltender Wirkung 3) Biochemisches Ansprechen als Hinweis auf eine Verbesserung der Leberfunktion	Die Zahlen für erwachsene Patientinnen und Patienten liegen im Bereich von circa 400 – 3 200. Für die Nutzenbewertung werden Ergebnisse der Studie MYR301 berücksichtigt. Für eine Validierung des virologischen/biochemischen Ansprechens 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.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
4) Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten, die keine Zirrhose zu Studienbeginn hatten 5) Sehr gute Verträglichkeit und Sicherheit 6) Nachbeobachtungsphase (bis zu 96 Wochen nach Ende einer bis zu 144-wöchigen BLV-Therapie) der Studie MYR301 bestätigt den Zusatznutzen der BLV-Therapie Diese Vorteile wurden in Versorgungsforschungsstudien wie „D-SOLVE“ [hinsichtlich der Viruslast; (¹Kamal, et al., 2025)] und dem „Adelphi Real World Hepatitis Disease Specific Programme“ [hinsichtlich der Lebensqualität; (²Lampertico, et al., 2025)] bestätigt. Aus Sicht von Gilead sollte die HDV-Viruslast bei einer chronischen HDV-Infektion analog zu einer Infektion mit dem Humanen-Immundefizienz-Virus (HIV) und dem Hepatitis-C-Virus (HCV) als patientenrelevant anerkannt werden. Die HDV-Viruslast ist ein international anerkannter und in der aktuellen deutschen Leitlinie „Antivirale Therapie der	HQLQ/SF-36: Es zeigen sich weder für die Summenscores noch für die Hepatitis-spezifischen Domänen 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. Für die Nutzenbewertung ist der Zeitraum der ersten 48 Wochen der Studie relevant, der einen Vergleich zwischen 2mg/d Bulevirtid und Best Supportive Care ermöglicht. Für die Bewertung des Zusatznutzens wurde die Studie MYR301 zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bulevirtid vorgelegt. In der Gesamtschau zeigen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Vor- oder Nachteile von Bulevirtid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
chronischen Hepatitis-D-Virusinfektion“ (Addendum zur S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion“) empfohlener Surrogatparameter. Sie dient der Kontrolle der Virämie, um die Progression der Erkrankung zu verhindern und das Risiko für schwerwiegende Komplikationen wie fortschreitende Fibrose, Zirrhose, hepatische Dekompensation, hepatozelluläres Karzinom (HCC) sowie leberbedingte Mortalität zu reduzieren. In der Gesamtschau sieht Gilead einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von BLV gegenüber der Vergleichstherapie BSC.	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.
Hintergrund Gilead nimmt im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch V (SGB V) zur am 01. Dezember 2025 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff BLV (Hepcludex®) Stellung. Die frühe Nutzenbewertung wurde am 01. September 2025 gestartet und umfasst folgendes Anwendungsgebiet (AWG): - Behandlung der chronischen HDV-Infektion bei erwachsenen [AWG A] und pädiatrischen Patienten und Patientinnen [AWG B] ab 3 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg sowie	Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. November 2024): 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

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden. Das IQWiG hat für beide Populationen keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet. Für Erwachsene werden die vorliegenden Effekte als unzureichend bewertet, um einen Zusatznutzen abzuleiten, für die pädiatrische Population identifiziert das IQWiG keine relevante Studie. Für die pädiatrische Population stimmt Gilead dem IQWiG zu, dass die derzeitige Datensituation die Ableitung eines Zusatznutzens nicht zulässt. Gilead vertritt jedoch die Position, dass für erwachsene Patienten die vorliegende Datensituation basierend auf der RCT MYR301 ausreichend ist, um einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für eine Behandlung mit BLV abzuleiten. Dieser Zusatznutzen begründet sich insbesondere durch folgende Aspekte: - Deutlich höheres kombiniertes Ansprechen (virologisches und biochemisches Ansprechen) unter BLV: Zum Ende des vergleichenden Behandlungszeitraums (Woche 48) der RCT MYR301 erreichten 44,9 % der Patienten unter BLV ein kombiniertes Ansprechen (HDV-Ribonukleinsäure [HDV-RNA-Senkung] und Alanin-Aminotransferase-Normalisierung [ALT-Normalisierung]) gegenüber nur 2,0 % unter der Vergleichstherapie BSC. Dieser Unterschied ist statistisch	Körpergewicht von mindestens 10 kg mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden. Im Ergebnis wird 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. 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
signifikant (RR [95%-KI]: 22,90 [3,21; 163,42], $p = 0,0018$) und zeigt die klare Überlegenheit von BLV. Bis Woche 144 stieg der Anteil im BLV-Arm auf 57,1 %, was die Nachhaltigkeit des Therapieeffekts belegt. - Virologisches Ansprechen mit anhaltender Wirkung: Eines der zentralen Therapieziele einer chronischen HDV-Infektion – die Senkung der HDV-RNA (³Sandmann, et al., 2023) – wurde unter BLV deutlich häufiger erreicht. Zu Woche 48 lag das virologische Ansprechen bei 73,5 % im BLV-Arm gegenüber 3,9 % unter BSC (RR [95%-KI]: 18,73 [4,77; 73,64], $p < 0,0001$). Dieses Ergebnis blieb bis Woche 144 stabil, was ein anhaltendes virologisches Ansprechen unter BLV bestätigt. - Biochemisches Ansprechen zeigt Verbesserung der Leberfunktion: Neben dem virologischen Ansprechen ist die ALT Normalisierung ein weiteres zentrales Ziel einer HDV-Therapie (³Sandmann, et al., 2023). Auch hier zeigte sich eine deutliche Verbesserung. Zu Woche 48 erreichten 51,0 % der Patienten unter BLV ein biochemisches Ansprechen gegenüber 11,8 % unter BSC (RR [95%-KI]: 4,34 [1,95; 9,65], $p = 0,0003$). Bis Woche 144 stieg dieser Anteil im BLV-Arm auf 59,2 %, was die klinische Bedeutung der Therapie zusätzlich unterstreicht.	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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten, die keine Zirrhose zu Studienbeginn hatten: Für Patienten ohne Zirrhose zu Studienbeginn zeigt sich zudem ein signifikanter positiver Effekt für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (RR [95%-KI]: 5,71 [1,40; 23,33], $p = 0,003$ basierend auf dem psychologischen Summenscore (Mental Component Summary, MCS) erhoben mit dem Short Form-36 [SF-36] des Hepatitis Quality of Life Questionnaire [HQLQ]). - Sehr gute Verträglichkeit und Sicherheit: Weder bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) noch bei schweren unerwünschten Ereignissen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen. Kein Patient brach die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) ab. Die aufgetretenen UE waren überwiegend mild und transient. - Nachbeobachtungsphase der Studie MYR301 bestätigt den Zusatznutzen der BLV-Therapie: Die Ergebnisse der Nachbeobachtungsphase bis Woche 240 (96 Wochen nach Ende der BLV-Behandlung) belegen, dass die in der Behandlungsphase erzielten positiven Effekte hinsichtlich Morbidität und patientenberichteter Lebensqualität unmittelbar auf die BLV-Therapie zurückzuführen	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. 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. Im 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.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sind. Während bis Woche 144 unter fortgesetzter BLV-Behandlung 57,1 % der Patienten ein kombiniertes Ansprechen erreichten, sank dieser Anteil nach Therapieende bis Woche 240 auf 24,5 %. Besonders hervorzuheben ist, dass auch 96 Wochen nach Beendigung der BLV-Therapie noch 20,4 % der Patienten ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (nicht nachweisbare HDV-RNA nach Beendigung der BLV-Therapie) zeigten. Zwar verringerte sich der Anteil der Patienten mit nicht nachweisbarer HDV-RNA zwischen Woche 144 und Woche 240 von 28,6 % auf 20,4 %, dennoch bedeutet dies, dass jeder fünfte Patient durch die BLV-Therapie ein langfristiges virologisches Ansprechen erreicht. Für die übrigen Patienten ist eine fortgesetzte BLV-Behandlung erforderlich, um ein Ansprechen zu erzielen und die Krankheitsprogression zu verhindern. Da die Fachinformation von BLV eine Langzeittherapie vorsieht, bleibt die Behandlung mit BLV diesen Patienten auch gemäß Zulassung weiterhin verfügbar. Auch die patientenberichteten Endpunkte – sowohl Symptomatik (EQ-VAS, FSS) als auch gesundheitsbezogene Lebensqualität (HQLQ) – verbesserten sich im Vergleich zu Baseline während der Therapiephase, zeigten jedoch nach deren Beendigung einen rückläufigen Trend (⁴Gilead Sciences	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.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
GmbH, 2025;⁵Gilead Sciences Inc., 2025). Dies unterstreicht die direkte Wirksamkeit und den Patientennutzen der BLV-Therapie. BLV ist seit dem 31. Juli 2020 als Orphan Drug zur Behandlung der chronischen HDV-Infektion bei Erwachsenen zugelassen. Die initiale Nutzenbewertung als Orphan Drug wurde am 18. Februar 2021 abgeschlossen und bis 1. Juni 2025 befristet. Nach Überschreiten der 30-Millionen-Euro-Umsatzgrenze leitete der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 18. Juni 2025 eine Neubewertung ein (Start: 1. September 2025). Zudem erfolgte am 25. November 2024 die Zulassungserweiterung für Kinder ab 3 Jahren (≥ 10 kg Körpergewicht) ebenfalls als Orphan Drug. Auch hierfür wurde am 18. Juni 2025 eine Neubewertung veranlasst (Start: 1. September 2025). Die chronische Hepatitis D gilt als die schwerste Form der viralen Hepatitis verbunden mit der höchsten Mortalitätsrate (20 %) und wurde von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als potenziell karzinogen für Betroffene eingestuft (⁶Karagas, et al., 2025;⁷Romeo, et al., 2018). Bei 70–80 % der Patienten mit einer chronischen HDV-Infektion ist eine Zirrhose der Leber innerhalb von 5–10 Jahren und bei 10–15 % der Patienten bereits innerhalb von 2 Jahren zu beobachten (⁸Da, et al., 2019). Zusätzlich ist eine HDV-Infektion ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines HCC (⁹Alfaite, et al., 2020;¹⁰Kamal, et al., 2021).	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. Die Angaben zur Hepatitis-D-Infektion werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mit dem Fortschreiten der Erkrankung steigt das Mortalitätsrisiko dementsprechend kontinuierlich an (¹¹Miao, et al., 2020). Jahrzehntelang bestand ein erheblicher ungedeckter Bedarf, da keine zugelassene antivirale Behandlung verfügbar war. Abgesehen von BLV steht derzeit keine weitere wirksame und zugelassene antivirale Therapie zur Verfügung. Damit ist BLV weltweit die einzige gezielt wirksame antivirale Therapie für die chronische HDV-Infektion und stellt einen entscheidenden Fortschritt in der Behandlung einer lebensbedrohlichen Infektionskrankheit dar.	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.
Gilead wird im weiteren Verlauf der Stellungnahme auf folgende Aspekte spezifisch eingehen: Bewertung der Evidenz - Studiendesign • Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) BSC in der RCT MYR301 - Endpunkte • Virologisches und biochemisches Ansprechen als patientenrelevante Surrogatendpunkte bei einer chronischen HDV-Infektion	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Keine geeignete Operationalisierung des Preferred Terms (PT) „Gallensalze erhöht“ • Negative Effekte in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen - Subgruppenanalysen • Trennwert für das Alter • Positive Effekte durch eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Zirrhose zu Studienbeginn (ja vs. nein)“ - Evidenztransfer bei pädiatrischen Patienten & Patientinnen Bewertung der Anzahl der Patientinnen und Patienten - Untergrenze der Anzahl erwachsener Patienten & Patientinnen mit einer chronischen HDV-Infektion	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bewertung der Evidenz		
A25-113 S. I. 23 Z. 22ff.	Studiendesign: Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) BSC in der RCT MYR301 <u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> <i>Gemäß den Hinweisen des G-BA wird als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse adäquate Therapie der zugrunde liegenden_HBV-Infektion vorausgesetzt. Für die Behandlung der chronischen HBV-Infektion sind PEG-IFN und NAs zugelassen und werden in den Leitlinien empfohlen. Gemäß nationalen und internationalen Leitlinien sind die Kriterien zur Therapieeinleitung abhängig von klinischen Parametern der Erkrankung und die Therapiewahl zwischen NAs und PEG-IFN soll patientenindividuell</i>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und Patientenpräferenz erfolgen. In der Studie MYR301 wurde die Indikation zur Behandlung der chronischen HBV-Infektion entsprechend den Leitlinienkriterien gestellt, eine Therapie war jedoch ausschließlich mit NAs erlaubt. Insgesamt 63 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm wurden innerhalb der ersten 48 Wochen mit NAs behandelt. Wie viele dieser Patientinnen und Patienten bei einer freien Therapiewahl mit PEG-IFN anstelle eines NA behandelt worden wären, lässt sich abschließend nicht feststellen. Unter Betrachtung der Patientencharakteristika wird davon ausgegangen, dass für einen relevanten Anteil der mit NAs behandelten Patientinnen und Patienten in der Studie MYR301 auch eine zulassungs- und leitlinienkonforme Behandlung der chronischen HBV-Infektion mit PEG-IFN hätte erfolgen können und diese im deutschen Versorgungskontext potenziell durchgeführt worden wäre. Es ist zudem anzumerken, dass PEG-IFN zwar nicht für die Behandlung der HDV-Infektion zugelassen ist, allerdings auch eine Aktivität gegen die HDV-Infektion aufweist. Wie sich die Möglichkeit einer Behandlung</i>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>mit PEG-IFN auf die Ergebnisse der Studie ausgewirkt hätte, ist unklar. [...]</i> <u>Position von Gilead:</u> Gilead vertritt die Position, dass der Kontrollarm der RCT MYR301 die vom G-BA definierte zVT BSC sachgerecht und leitlinienkonform abbildet. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund, dass eine Interferon-Behandlung innerhalb der letzten sechs Monate vor dem Screening ein Ausschlusskriterium für die Studienteilnahme darstellte und die Begleittherapie auf Nukleos(t)id-Analoga (NA) beschränkt wurde. Der Immunmodulator Peginterferon alfa (PEG-IFN) ist für die Therapie einer HBV-Infektion, die jeder HDV-Infektion zugrunde liegt, zugelassen. Für die Behandlung der HDV-Infektion stellt PEG-IFN hingegen keine zugelassene Therapieoption dar, wenngleich eine gewisse Wirkung gegenüber HDV nachgewiesen wurde. Die Anwendung von PEG-IFN ist zudem häufig mit schweren Nebenwirkungen	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

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	verbunden und sollte laut Fachinformation zur Behandlung einer HBV-Infektion nur über einen Zeitraum von 48 Wochen erfolgen. Eine Langzeittherapie ist für die Anwendung von PEG-IFN nicht vorgesehen (¹²pharmaand GmbH, 2024). Die RCT MYR301 wurde hingegen konzipiert, um die Wirksamkeit und Sicherheit von BLV im Rahmen einer chronischen Behandlung zu untersuchen – mit einem initialen 48-wöchigen Vergleichszeitraum (BLV vs. BSC) und einer sich anschließenden 96-wöchigen Behandlung mit BLV für alle Studienteilnehmer. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass ein relevanter Anteil der in die RCT MYR301 eingeschlossenen Patienten (BLV-Arm: 53,1 % vs. BSC-Arm: 56,9 %) bereits vor Studieneinschluss eine PEG-IFN-Therapie erhalten hatte. Die Studie berücksichtigt damit eine Versorgungssituation, in der ein erheblicher Teil der Patienten die mögliche Behandlungsdauer mit PEG-IFN bereits ausgeschöpft hat. Fazit: Die Umsetzung der BSC als zVT in der RCT MYR301 erfolgte leitlinienkonform. Die Begrenzung auf NAs als Begleittherapie zur	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.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Behandlung der chronischen HBV-Infektion ist klinisch nachvollziehbar und methodisch gerechtfertigt.	
A25-113 S. I. 30 Z. 16ff.	Endpunkte: Virologisches und biochemisches Ansprechen als patientenrelevante Surrogatendpunkte bei einer chronischen HDV-Infektion <u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> <i>„In gewissen Situationen kann die Validität eines Surrogatendpunkts auch ohne Vorliegen einer Surrogatvalidierungsstudie als ausreichend gelten. Eine solche Situation besteht beispielsweise im Anwendungsgebiet der chronischen Hepatitis C, in der das anhaltende virologische Ansprechen (SVR) unter antiviraler Therapie als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Vermeidung eines HCC anerkannt wurde [14]. Dies war begründet in dem erfolgreichen Nachweis einer deutlichen Risikoreduktion für HCC bei einem nach Therapie erreichten SVR</i>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>(relatives Risiko [95 %-Konfidenzintervall] = 0,21 [0,16; 0,27]) und damit einhergehend einer Angleichung des Risikos an das der nicht erkrankten Population [15].</i> <i>Eine vergleichbare Situation liegt hier nicht vor. Der pU verweist auf Studien, in denen ein Zusammenhang zwischen HDV-Viruslast und klinischen Endpunkten beschrieben wird. Die Qualität der zitierten Studien ist heterogen und die Operationalisierung der dort betrachteten Surrogatendpunkte variiert stark. [...]</i> <i>Darüber hinaus besteht in der Fachwelt ebenfalls kein Konsens darüber, wie virologisches Ansprechen oder kombiniertes Ansprechen bei der HDV-Infektion mit längerfristigen klinischen Endpunkten korreliert [16-19]. Dies gilt insbesondere für den Endpunkt Abfall der Viruslast um $\geq 2 \log_{10}$. [...]"</i> <u>Position von Gilead:</u> Gilead bewertet das virologische und biochemische Ansprechen weiterhin als geeignete Surrogatparameter im AWG der chronischen	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	HDV-Infektion, da beide Surrogate in enger Beziehung zu patienten-relevanten Endpunkten stehen. Methodische und ethische Gründe für den Einsatz von Surrogaten Bei chronischen Viruserkrankungen wie der Hepatitis D ist das primäre Ziel der antiviralen Therapie die maximale Suppression der Virusreplikation – idealerweise bis zur vollständigen Elimination oder zumindest einer anhaltenden, klinisch relevanten Reduktion der Viruslast. Dies dient der Kontrolle der Virämie, um die Progression der Erkrankung zu verhindern und das Risiko für schwerwiegende Komplikationen wie fortschreitende Fibrose, Zirrhose, hepatische Dekompensation, HCC sowie leberbedingte Mortalität zu reduzieren (¹¹Miao, et al., 2020;¹³Romeo, et al., 2014;¹⁴Ricco, et al., 2018;¹⁵Kamal, et al., 2020). Diese Endpunkte treten typischerweise erst nach mehrjährigem Krankheitsverlauf auf und können im begrenzten Beobachtungszeitraum klinischer Studien nicht adäquat erfasst werden (¹⁶Block, et al., 2004). Dies zeigt sich auch in der für die Nutzenbewertung	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

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	relevanten RCT MYR301, in der während des 48-wöchigen Beobachtungszeitraums keine leberassoziierten Ereignisse dokumentiert wurden (¹⁷Gilead Sciences Inc., 2022). Außerdem haben alle Patienten aus ethischen Gründen Anspruch auf eine wirksame antivirale Therapie, insbesondere wenn der Vergleichsarm lediglich eine BSC erhält. Daher sind Langzeitvergleiche unter diesen Bedingungen nicht praktikabel. Vor diesem Hintergrund sind valide Surrogatendpunkte erforderlich, um den klinischen Nutzen einer Therapie unter methodisch und ethisch vertretbaren Bedingungen zu beurteilen. Im AWG der chronischen HDV-Infektion haben sich sowohl das virologische als auch das biochemische Ansprechen als geeignete Surrogate etabliert. Virologisches Ansprechen Das virologische Ansprechen – definiert als nicht nachweisbare HDV-RNA oder ein Rückgang der Viruslast um $\geq 2 \log_{10}$ International Unit/Milliliter (IU/mL) gegenüber Baseline – stellt den primären	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. Das virologische Ansprechen ist ein für die Beurteilung des klinischen Verlaufs einer HDV-Infektion bedeutsamer Endpunkt und wird daher ergänzend dargestellt.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Surrogatendpunkt für die Bewertung von BLV dar. Hervorzuheben ist, dass in der RCT MYR301 sowohl die beiden Einzelkomponenten „nicht nachweisbare HDV-RNA“ (RR [95%-KI]: 13,52 [0,78; 233,76], $p < 0,0733$) und „Abfall der Viruslast um $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL“ (RR [95%-KI]: 18,73 [4,77; 73,64], $p < 0,0001$) als auch die kombinierte Auswertung dieser Komponenten (RR [95%-KI]: 18,73 [4,77; 73,64], $p < 0,0001$) statistisch signifikant waren. Somit zeigen alle im Dossier dargestellten Operationalisierungen des virologischen Ansprechens eine konsistente und signifikante Effektrichtung. Langzeitstudien und Meta-Analysen belegen, dass eine anhaltende HDV-RNA-Suppression eng mit einer Verbesserung des klinischen Verlaufs sowie einer Reduktion von Morbidität und Mortalität verknüpft ist (¹⁸Roulot, et al., 2020;¹⁹Wranke, et al., 2017;²⁰Farci, et al., 2004;²¹Manesis, et al., 2013;²²Yurdaydin, et al., 2018;²³Wranke, et al., 2020;²⁴Wranke, et al., 2024;²⁵Furquim d'Almeida, et al., 2025). Aktuelle Real-World-Daten, präsentiert auf dem European Association for the Study of the Liver (EASL)-Kongress 2025, bestätigen diese Evidenz: In einer multizentrischen Studie war eine nachweisbare	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	HDV-RNA ein unabhängiger Risikofaktor für leberbezogene Ereignisse (HCC, Dekompensation). Bei Patienten mit Zirrhose lagen die kumulativen 5-Jahres-Inzidenzraten für HCC und Dekompensation bei HDV-RNA-positiven Patienten bei 10,1 % bzw. 14,2 %, während bei HDV-RNA-negativen Patienten keine Ereignisse auftraten (¹Kamal, et al., 2025). Eine persistierende HDV-RNA ist somit mit einem signifikant erhöhten Risiko für schwere Leberkomplikationen assoziiert. Dies wird durch eine 2024 publizierte Meta-Analyse von 12 Studien bestätigt: Patienten mit nachweisbarer HDV-RNA zeigten ein deutlich erhöhtes Risiko für das Fortschreiten zu schweren Leberkomplikationen im Vergleich zu Patienten ohne nachweisbare HDV-RNA. Jeder untersuchte Endpunkt dieser Analyse unterstreicht die Notwendigkeit, HDV-RNA-positive Patienten effektiv zu behandeln, um eine virale Suppression oder HDV-RNA-Negativität zu erreichen und dadurch Morbidität und Mortalität signifikant zu reduzieren (²⁶Gish, et al., 2024). Auch die führenden Zulassungsbehörden European Medicines Agency (EMA) und Food and Drug Administration (FDA) erkennen	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.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Surrogatendpunkte für die Zulassung von anti-HDV-Medikamenten ausdrücklich an. Hinsichtlich der Kritik des IQWiG an der Festlegung des Schwellenwertes von $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL als geeigneten Maßstab zur Beurteilung des Rückgangs der Viruslast ist hervorzuheben, dass dieser Schwellenwert einen international anerkannten klinischen Standard darstellt und von EMA und FDA empfohlen wird. Auf einer gemeinsamen Konferenz von EASL und der American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) unter Beteiligung von EMA und FDA wurde bestätigt, dass ein Rückgang der HDV-RNA um $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL als adäquater Surrogatmarker für die initiale Wirksamkeit gilt (²⁷Cornberg, et al., 2020). Biochemisches Ansprechen Das biochemische Ansprechen – definiert als ALT-Wert innerhalb des Normbereichs – ist ebenfalls ein etablierter Surrogatmarker für die Krankheitsaktivität der Leber und die Progression klinisch relevanter Endpunkte. Erhöhte ALT-Werte korrelieren mit histologischen Zeichen für Leberschäden und gesteigerter Nekroinflammation, die ursächlich für die Fibroseprogression ist (²⁸European Association for	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.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	the Study of the Liver (EASL), 2023;²⁹European Medicines Agency (EMA), 2020;³⁰Zachou, et al., 2010;³¹Choi, et al., 2020;³²Wong, et al., 2018), sowie mit Langzeitkomplikationen wie Zirrhose und HCC (²⁸European Association for the Study of the Liver (EASL), 2023). Die ALT-Normalisierung ist ein Indikator für eine verringerte Nekroinflammation und korreliert mit verbesserten klinischen Ergebnissen, einschließlich geringerer Progressionsrate zur Zirrhose und relevanter Morbiditätsreduktion (²⁹European Medicines Agency (EMA), 2020;³³Chotiyaputta, et al., 2010;³⁴Kim, et al., 2021). Die EMA erkennt seit Jahrzehnten die ALT-Normalisierung als Surrogat für eine Reduktion der Fibroseprogression bei chronischer Hepatitis B und C an (²⁹European Medicines Agency (EMA), 2020). Für die Hepatitis D gilt dies analog: Da ALT-Erhöhungen eine aktive Virusreplikation voraussetzen, wird die Kombination aus ALT-Normalisierung und HDV-RNA-Suppression als geeigneter Surrogatendpunkt für den Wirksamkeitsnachweis betrachtet (²⁹European Medicines Agency (EMA), 2020;³⁵Food and Drug Administration (FDA), 2019). Beide Parameter gelten als valide	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Indikatoren mit hoher Wahrscheinlichkeit, einen klinischen Nutzen vorherzusagen, und stellen in Kombination ein zentrales Therapieziel dar (²⁷Cornberg, et al., 2020). Umgang mit Surrogatparametern im AMNOG Gemäß IQWiG-Methodenpapier (Version 7.0) ist die Validierung von Surrogatendpunkten methodisch anspruchsvoll und erfordert in der Regel eine Metaanalyse mehrerer randomisierter Studien, die sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch auf patientenrelevante Endpunkte untersuchen (³⁶Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023;³⁷Preukschat, et al., 2025). Für seltene Erkrankungen wie die HDV-Infektion ist ein solches Vorgehen aufgrund begrenzter Studiendaten praktisch nicht realisierbar. Das Methodenpapier sieht jedoch vor, dass in begründeten Ausnahmefällen auf eine formale Validierung verzichtet werden kann, sofern die Evidenzlage eine enge Korrelation zwischen Surrogat und klinischem Endpunkt	In gewissen Situationen kann die Validität eines Surrogatendpunkts auch ohne Vorliegen einer Surrogatvalidierungsstudie als ausreichend gelten. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen für den Endpunkt virologisches Ansprechen keine ausreichenden Daten vor.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	plausibel belegt (³⁶Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023). Für die HDV-Infektion als Orphan-Indikation liegt eine solche Evidenzbasis vor. Wie in den vorangehenden Abschnitten dargestellt, korrelieren sowohl das virologische Ansprechen (HDV-RNA-Suppression) als auch das biochemische Ansprechen (ALT-Normalisierung) eng mit patientenrelevanten Endpunkten. Persistierende HDV-RNA und erhöhte ALT-Werte sind zentrale Prädiktoren für das Fortschreiten der Erkrankung, während die HDV-RNA-Suppression und die ALT-Normalisierung mit einer Verbesserung des klinischen Verlaufs und einer Reduktion schwerwiegender Komplikationen verbunden ist. EMA und FDA erkennen beide Parameter als valide Surrogatendpunkte an – für Hepatitis D analog zu Hepatitis B und C. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der Surrogatparameter, die bisher in früheren Nutzenbewertungen anerkannt wurden, und zwar alle ohne formale Validierung anhand der IQWiG-Vorgaben.	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.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	Dies verdeutlicht, dass die Anerkennung von Surrogaten möglich ist, wenn ihre klinische Relevanz überzeugend dargelegt wird – ein Ansatz, der für die HDV-Infektion aufgrund der Evidenzlage und der regulatorischen Praxis zwingend geboten ist. <i>Tabelle 1: Anerkannte Surrogatparameter in der Nutzenbewertung (aufgeführt ist nur die erstmalige Anerkennung)</i> <table><tr><th>Verfahren, Beschlussdatum</th><th>Wirkstoff</th><th>AWG</th><th>Anerkanntes Surrogat (patientenrelevanter Endpunkt)</th></tr><tr><td>D-015, 01.03.2012</td><td>Boceprevir</td><td>Hepatitis C</td><td>Anhaltendes virologisches Ansprechen (Hepatozelluläres Karzinom)</td></tr><tr><td>D-012, 02.08.2012</td><td>Belimumab</td><td>Systemischer Lupus erythematodes</td><td>Dosisveränderung Prednisolon (Vermeidung Glukokortikoid-</td></tr></table>	Verfahren, Beschlussdatum	Wirkstoff	AWG	Anerkanntes Surrogat (patientenrelevanter Endpunkt)	D-015, 01.03.2012	Boceprevir	Hepatitis C	Anhaltendes virologisches Ansprechen (Hepatozelluläres Karzinom)	D-012, 02.08.2012	Belimumab	Systemischer Lupus erythematodes	Dosisveränderung Prednisolon (Vermeidung Glukokortikoid-	Die Angaben werden zur Kenntnis genommen. Die Evidenzbasis für die Surrogatvalidierung wird für jedes Anwendungsgebiet und Surrogatparameter gesondert bewertet. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen für den Endpunkt virologisches Ansprechen keine ausreichenden Daten vor.
Verfahren, Beschlussdatum	Wirkstoff	AWG	Anerkanntes Surrogat (patientenrelevanter Endpunkt)											
D-015, 01.03.2012	Boceprevir	Hepatitis C	Anhaltendes virologisches Ansprechen (Hepatozelluläres Karzinom)											
D-012, 02.08.2012	Belimumab	Systemischer Lupus erythematodes	Dosisveränderung Prednisolon (Vermeidung Glukokortikoid-											

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>				
				induzierter Nebenwirkungen)	
	D-027, 05.07.2012	Rilpirivin	HIV-Infektion	Virologisches Ansprechen (AIDS- definierende Ereignisse)	
	D-158, 20.08.2015	Insulin degludec	Diabetes mellitus Typ 1 & 2	HbA1c (Mikrovaskuläre Folgeerkrankungen)	
	D-211, 21.07.2016	Mepolizumab	Asthma bronchiale	Dosisveränderung orale Glukokortikoide (Vermeidung Glukokortikoid- induzierter Nebenwirkungen)	
	AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome; HIV: Humanes Immundefizienz Virus				
	Quellen: (³⁸ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012; ³⁹ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012; ⁴⁰ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012; ⁴¹ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015; ⁴² Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016)				

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das IQWiG nimmt in der vorliegenden Nutzenbewertung konkret Bezug auf die Anerkennung des Surrogatparameters „anhaltendes virologisches Ansprechen“ im AWG der chronischen Hepatitis C und kommt zu dem Schluss, dass eine vergleichbare Situation für das AWG der chronischen Hepatitis D nicht vorliegt. Gilead stimmt dieser Einschätzung zu, da „anhaltendes virologisches Ansprechen“ einen stabilen posttherapeutischen Zustand beschreibt, der nach Abschluss der Therapie gemessen wird. Im vorliegenden Verfahren wird jedoch das „virologische Ansprechen“ als relevanter Surrogatparameter betrachtet, das einen signifikanten Rückgang der HDV-Viruslast <u>während</u> der Therapie widerspiegelt. Die vorliegende Situation ist daher eher mit dem AWG der HIV-Infektion vergleichbar. So wurde im Verfahren D-027 zu Rilpivirin im Jahr 2012 das „virologische Ansprechen“ trotz fehlender formaler Validierung als Surrogat für den Endpunkt „AIDS-definierende Ereignisse“ erstmals akzeptiert (³⁹Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012).	Die Evidenzbasis für die Surrogatvalidierung wird für jedes Anwendungsgebiet und Surrogatparameter gesondert bewertet. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen für den Endpunkt virologisches Ansprechen keine ausreichenden Daten vor.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fazit: Gilead bewertet das virologische und biochemische Ansprechen als geeignete Surrogatparameter im AWG der chronischen HDV-Infektion. Beide Endpunkte sind eng mit patientenrelevanten klinischen Ergebnissen wie der Vermeidung von Zirrhose, Dekompensation, HCC und leberbedingter Mortalität verknüpft. Da diese Endpunkte erst nach Jahren auftreten und unter den ethischen und methodischen Bedingungen klinischer Studien nicht direkt messbar sind, ist der Einsatz von Surrogaten zwingend erforderlich. EMA und FDA erkennen als Zulassungsbehörden beide Surrogatparameter ausdrücklich im Rahmen der Zulassung an. Auch das IQWiG-Methodenpapier sieht in begründeten Ausnahmefällen die Möglichkeit, Surrogate ohne formale Validierung anzuerkennen, so wie es beispielweise erstmals im AWG HIV-Infektionen im Verfahren D-027 zu Rilpivirin erfolgte. Vor diesem Hintergrund ist die Anerkennung von virologischem und biochemischem Ansprechen bei HDV sachgerecht.	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.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
A25-113 S. I. 32 Z. 24ff.	Keine geeignete Operationalisierung des Preferred Term (PT) „Gallensalze erhöht“ <u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> <i>In der Studie MYR301 wird eine Erhöhung der Gallensalze durch den bevorzugten Begriff (PT) „Gallensalze erhöht“, kodiert nach [...] (MedDRA), erfasst. Gemäß Studienprotokoll werden dabei nur Ereignisse berücksichtigt, die als symptomatisch und klinisch signifikant bewertet wurden. [...] Das PT „Gallensalze erhöht“ stellt keine geeignete Operationalisierung für den Endpunkt symptomatische Erhöhung der Gallensalze dar. Zur Erfassung des Endpunkts wäre beispielsweise eine prädefinierte standardisierte MedDRA-Abfrage (SMQ) geeignet gewesen, die typische durch eine Gallensalzerhöhung bedingte Symptome, wie zum Beispiel Juckreiz, Kopfschmerzen oder Übelkeit, berücksichtigt. Eine solche Auswertung liegt nicht vor.</i>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Position von Gilead:</u> Das IQWiG weist zutreffend darauf hin, dass die bisherige Operationalisierung des Endpunktes PT „Gallensalze erhöht“ nicht geeignet ist, um eine symptomatische und klinisch relevante Erhöhung der Gallensalze abzubilden. Gilead stimmt zu, dass für die Bewertung eine Operationalisierung erforderlich ist, die nur typische, durch eine Gallensalzerhöhung bedingte Symptome berücksichtigt. Im Rahmen einer auf dem „The Liver Meeting 2025“ der AASLD präsentierten integrierten Analyse einer 96-wöchigen BLV-Behandlung bei Patienten mit chronischer HDV-Infektion wurden insgesamt 199 Patienten berücksichtigt, die in den Studien MYR204 und MYR301 eine BLV-Monotherapie erhielten (BLV 2 mg: n = 49; BLV 10 mg: n = 150). Obwohl die Gesamtanalyse Daten aus beiden Studien einschloss, basierte die spezifische Auswertung zur Gallensalzerhöhung und den damit assoziierten Symptomen ausschließlich auf Patienten aus MYR301; Patienten aus MYR204 wurden in dieser Subanalyse nicht berücksichtigt, da in der MYR204	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.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	keine Patienten eingeschlossen wurden, die BLV 2 mg erhielten. Untersucht wurden Symptome, die laut Literaturrecherche typischerweise mit einer Erhöhung der Gallensalze assoziiert sind: Pruritus, Hauterkrankungen und Überempfindlichkeitsreaktionen, Kardiale Ereignisse, Vitamin-D-Mangel und Eosinophilie. Die Auswertung ergab folgende Ergebnisse (⁴³Lampertico, et al., 2025): • Mechanismus-bedingte Gallensalzerhöhung: Dosisabhängige Erhöhungen der Gallensalze unter BLV sind erwartbar und konsistent mit dem Wirkmechanismus des Arzneimittels. • Keine klinische Konsequenz: Es bestand kein Zusammenhang zwischen erhöhten Gallensalzspiegeln und dem Auftreten klinisch relevanter unerwünschter Ereignisse, einschließlich Pruritus, Hautreaktionen, Eosinophilie, Vitamin-D-Mangel oder kardialer Ereignisse. • Asymptomatische Erhöhungen: Die beobachteten Gallensalzerhöhungen waren asymptomatisch und ohne klinische Folgen. Dies wird durch die fehlende Auswirkung auf die	Die vorliegende Operationalisierung kann für die Bewertung nicht berücksichtigt werden.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gesundheitsbezogene Lebensqualität und die hohe Therapietreue bestätigt. Fazit: Die Kritik des IQWiG zur bisherigen Operationalisierung wird anerkannt. Gleichzeitig zeigen die Langzeitdaten aus MYR301 eindeutig, dass Gallensalzerhöhungen unter BLV keine klinische Relevanz haben. Die Erhöhungen sind erwartbar, mechanismusbedingt, asymptomatisch und ohne negative Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit.	Die vorliegende Operationalisierung kann für die Bewertung nicht berücksichtigt werden.
A25-113 S. I. 45 Z. 4ff.	Negative Effekte in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> <i>Auf der Seite der negativen Effekte zeigt sich in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für die spezifischen UEs allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Erkrankungen des Nervensystems jeweils ein</i>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß. In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse reichen diese negativen Effekte bei den spezifischen UEs nicht aus um einen geringeren Nutzen zu begründen.</i> <u>Position von Gilead:</u> Aus Sicht von Gilead sind die vom IQWiG identifizierten negativen Effekte in der Kategorie „nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen“ nicht geeignet, den Zusatznutzen infrage zu stellen oder einen Schaden durch die Anwendung von BLV abzuleiten. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist als gering einzuschätzen, was sich aus mehreren Aspekten ergibt: Ereignisse Systemorganklasse (SOC) „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ Das IQWiG hebt hervor, dass in der RCT MYR301 Ereignisse dieser Kategorie im BLV-Arm signifikant häufiger auftraten (BLV-Arm: 15 Ereignisse vs. BSC-Arm: 2 Ereignisse). Dieser Unterschied ist durch	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.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	das Studiendesign erklärbar: Patienten im BSC-Arm erhielten keine Placebo-Injektionen, während im BLV-Arm regelmäßige subkutane Injektionen erfolgten. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der dadurch bedingten fehlenden Verblindung ist zudem von einer Wahrnehmungsverzerrung auszugehen, da Patienten, die wissen, dass sie eine Injektion erhalten, lokale Reaktionen wie Schmerzen oder Beschwerden bewusster wahrnehmen und berichten. Solche Effekte sind in offenen Studien gut dokumentiert und spiegeln nicht das tatsächliche Sicherheitsprofil des Wirkstoffs wider. Die berichteten Ereignisse waren nicht schwerwiegend und stellen kein relevantes Sicherheitsrisiko für BLV dar. Ereignisse im SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ Die berichteten Nebenwirkungen betreffen überwiegend den PT „Kopfschmerzen“ (BLV-Arm vs. BSC-Arm: 9 vs. 0), der als leichtes und gut handhabbares Symptom einzustufen ist. Insgesamt wurden im BLV-Arm 11 Ereignisse dokumentiert, im BSC-Arm hingegen keine. Die beobachteten Kopfschmerzen erforderten keine	Insgesamt werden jedoch keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen abgeleitet. Insgesamt werden keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen abgeleitet.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapieunterbrechung und hatten keinen nachhaltigen Einfluss auf die Behandlung. Therapietreue und klinische Relevanz im Studien-Setting Die hohe Therapietreue in der RCT MYR301 verdeutlicht die geringe klinische Relevanz der berichteten Nebenwirkungen. Zum bewertungsrelevanten Zeitpunkt (Woche 48) wurde die Behandlung in der Studie lediglich von einer Patientin aufgrund einer Schwangerschaft abgebrochen. In der Woche 48 lag die durchschnittliche Therapietreue bei mehr als 95%, in Woche 96 lag sie bei 98% (⁴⁴Aleman, 2024). Wären die unerwünschten Ereignisse tatsächlich patientenrelevant, wäre eine solche Therapietreue nicht erreichbar gewesen. Bestätigung durch Real-World-Daten Dieses Bild wird durch Real-World-Daten gestützt. Eine Analyse aus Deutschland (⁴⁵Nierhoff, et al., 2025) zeigte, dass die große Mehrheit der Patienten die Therapie über einen längeren Zeitraum fortführte: Nach zwölf Monaten erhielten noch rund 81 % die Behandlung, nach	UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, traten in der Studie nicht auf.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	24 Monaten etwa 73 %. Diese kontinuierliche Anwendung belegt die Akzeptanz der Therapie – trotz täglicher Injektionen und häufig als Monotherapie. Die Fortführung war über Altersgruppen hinweg vergleichbar, wobei ältere Patienten tendenziell höhere Werte aufwiesen. Zudem war die gleichzeitige Gabe von NA, wie in Leitlinien empfohlen, positiv mit der Fortführung der Therapie nach zwölf Monaten verknüpft. Auch die griechische Kohorte (⁴⁶Lakiotaki, et al., 2025) bestätigt die gute Therapiebeständigkeit: Von 76 eingeschlossenen Patienten kam es über drei Jahre zu lediglich 13 Therapieabbrüchen, die durch Todesfälle (vier aufgrund von Lebererkrankungen, einer aufgrund von Lungenkrebs) oder Verlust im Follow-up (acht Fälle) bedingt waren. Kein Patient brach die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse ab. Unter den 63 Personen, die die Therapie fortsetzten, lag die Adhärenz überwiegend im hohen Bereich ($\geq 90\%$), wobei eine niedrigere Adhärenz ($< 90\%$) bei insgesamt 17 Patienten beobachtet wurde (Jahr 1: 5, Jahr 2: 14, Jahr 3: 14). Keine Auswirkung auf Lebensqualität im Studien-Setting	Die Angaben zu weiteren Untersuchungen werden zur Kenntnis genommen; es ergeben sich keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die berichteten Nebenwirkungen hatten in der RCT MYR301 keinen nachweisbaren nachteiligen Einfluss auf die patientenberichtete Symptomatik oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Dies unterstreicht, dass die Belastung für die Patienten als gering einzuschätzen ist. Fazit: Die vom IQWiG identifizierten negativen Effekte sind klinisch nicht relevant. Sie resultieren überwiegend aus verabreichungsbedingten Faktoren und betreffen leichte, gut handhabbare Symptome wie Kopfschmerzen, die in der RCT MYR301 weder zu Therapieabbrüchen noch zu einer Verschlechterung der Lebensqualität geführt haben. Die hohe Therapietreue in der RCT MYR301 und die konsistenten Real-World-Daten bestätigen, dass diese Befunde nicht geeignet sind, den Zusatznutzen von BLV infrage zu stellen.	Insgesamt werden keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen abgeleitet.
A25-113	Subgruppenanalysen: Trennwert für das Alter	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I. 39 Z. 31ff.	<u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> <i>Das Alter wird ebenfalls als ein relevantes Merkmal für eine Subgruppenanalyse betrachtet. Da der vom pU verwendete Trennwert für das Alter (< Median / ≥ Median) keine inhaltlich sinnvolle Trennung darstellt, liegen keine geeigneten Subgruppenanalysen für das Merkmal Alter vor.</i> <u>Position von Gilead:</u> Gilead weist darauf hin, dass für das Merkmal „Alter“ bei HDV-Infektionen kein klinisch etablierter oder evidenzbasierter Schwellenwert existiert. Prädiktive Marker, die das Risiko hepatischer Komplikationen bei zugrundeliegenden Hepatitis D Infektion vorhersagen, sind laut aktueller Leitlinie noch nicht etabliert (³Sandmann, et al., 2023). Das Alter spielt für die Therapieentscheidung lediglich eine untergeordnete Rolle. Demgegenüber besitzt die Dauer der Infektion eine prognostische Relevanz.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen; es ergeben sich keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung der Übertragbarkeit der Studienpopulation der RCT MYR301 auf den deutschen Versorgungskontext, wie auch vom IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung bestätigt, wurde das mediane Alter als pragmatischer und methodisch nachvollziehbarer Trennwert gewählt. Diese Vorgehensweise ermöglicht eine statistisch robuste Analyse, ohne eine künstliche oder klinisch nicht begründbare Altersgrenze zu definieren. Fazit: Die Wahl des Medianwerts als Trennkriterium ist unter den gegebenen Rahmenbedingungen sachgerecht und methodisch vertretbar. Sie berücksichtigt die Charakteristika der MYR301-Studienpopulation, die auf den Versorgungskontext übertragbar ist, und vermeidet die Einführung willkürlicher Altersgrenzen ohne klinische Grundlage.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen; es ergeben sich keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
A25- 113 S. I. 44 Z. 10ff.	Subgruppenanalysen: Positive Effekte durch eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Zirrhose zu Studienbeginn (ja vs. nein)“ <u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> <i>Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen einer Zirrhose zu Studienbeginn für den MCS ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich. Dieser positive Effekt zeigt sich nur auf dieser Skala des generischen Fragebogens, jedoch nicht bei den krankheitsspezifischen Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</i> <u>Position von Gilead:</u> Das IQWiG hebt eine mögliche Effektmodifikation durch das Merkmal „Zirrhose zu Studienbeginn (ja vs. nein)“ hervor. Für	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten ohne Zirrhose zu Studienbeginn zeigt sich in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität für den psychologischen Summenscore (MCS erhoben mit dem SF-36 des krankheitsspezifischen HQLQ) ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß „erheblich“. Gilead ist der Ansicht, dass dieser Befund von hoher klinischer Relevanz ist, da er eine signifikante Verbesserung in einer der vier zentralen Bewertungsdimensionen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) für die Ableitung eines Zusatznutzens belegt. Auch wenn der Effekt primär auf der generischen Skala (SF-36 des krankheitsspezifischen HQLQ) sichtbar wird und nicht auf den krankheitsspezifischen Skalen, ist dies keineswegs ein Hinweis auf fehlende Relevanz für das vorliegende AWG. Vielmehr unterstreicht es die Bedeutung psychischer und sozialer Aspekte der Lebensqualität, die durch generische Instrumente wie den MCS besonders gut erfasst werden. Die psychische und soziale Dimension der Lebensqualität ist für Patienten mit chronischer HDV-Infektion	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.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von hoher Versorgungsrelevanz, da die Erkrankung erhebliche psychosoziale Belastungen verursacht. Die Tatsache, dass dieser positive Effekt bei Patienten zu beobachten ist, die keine Zirrhose zu Studienbeginn hatten, ist medizinisch nachvollziehbar. Eine signifikante Verbesserung der Leberwerte und damit eine substanzielle Reduktion des Risikos einer Leberschädigung ist vor allem für Patienten relevant, deren Leber noch nicht massiv geschädigt ist. Zirrhotische Patienten haben hingegen weniger funktionstüchtige Leberzellen, sodass Verbesserungen erst verzögert eintreten können. Es ist jedoch zu erwarten, dass sich mögliche positive Effekte mit der Zeit auch in dieser Gruppe zeigen. Darüber hinaus bestätigen Real-World-Daten aus dem „Adelphi HDV Disease Specific Programme“ – einem internationalen, querschnittlichen Erhebungsprogramm mit retrospektiver Datensammlung in Frankreich, Italien, Spanien und dem Vereinigten Königreich – einen positiven Effekt von BLV auf die Lebensqualität: Patienten, die über mindestens sechs Monate eine BLV-Monotherapie erhielten,	Der positive Effekt beim Endpunkt MCS für Patientinnen und Patienten ohne Leberzirrhose zu Studienbeginn in der vorliegenden Datensituation wird nicht als ausreichend bewertet, um eine Ableitung des Zusatznutzen getrennt nach Subgruppen zu rechtfertigen.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	berichteten eine bessere krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zu therapienaiven Patienten – und dies trotz einer im Erhebungszeitpunkt wahrgenommenen höheren Krankheitsschwere (²Lampertico, et al., 2025). Hierfür wurde das validierte Messinstrument „Hepatitis B Quality of Life“ genutzt, ein krankheitsspezifischer Fragebogen. Obwohl bis zu circa 20 % der Patienten in diesen Real-World-Daten eine Zirrhose aufwiesen, können positive Effekte auf die Lebensqualität beobachtet werden. In der RCT MYR301 war dagegen die Nachbeobachtungszeitraum wahrscheinlich zu kurz, um bei zirrhotischen Patienten Effekte auf die Lebensqualität zu sehen. Diese Ergebnisse verdeutlichen den klinischen Nutzen der Therapie sowohl in kontrollierten Studien als auch in der Versorgungspraxis. Fazit: Die vorliegenden Daten liefern einen klaren Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BLV in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität für Patienten ohne Zirrhose zu Studienbeginn. Dieser Befund wird durch die IQWiG-Bewertung und Real-World-Daten	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.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gestützt und sollte in der Nutzenbewertung angemessen berücksichtigt werden.	
A25-113 S. I. 47 Z. 7ff.	Evidenztransfer bei pädiatrischen Patienten & Patientinnen <u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> <i>Der Ansatz des pU, Studienergebnisse von erwachsenen Patientinnen und Patienten auf die Population der vorliegenden Fragestellung zu übertragen, ist aufgrund der fehlenden vergleichenden randomisierten Studien bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten nachvollziehbar. [...] Es erfolgt jedoch keine Informationsbeschaffung, um alle potenziell relevanten weiteren Untersuchungen zur Intervention und zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Zielpopulation der Kinder und Jugendlichen zu identifizieren. Der pU legt auch unabhängig von der fehlenden Informationsbeschaffung keine Daten zur Zielpopulation der Kinder und Jugendlichen vor. Es liegen damit keine Studien oder klinische</i>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Daten für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren vor, die eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von erwachsenen auf pädiatrische Patientinnen und Patienten stützen könnten.</i> <u>Position von Gilead:</u> Gilead stimmt der Einschätzung des IQWiG zu, dass derzeit keine Studien oder klinischen Daten für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren vorliegen, die einen belastbaren Evidenztransfer zwischen der erwachsenen und pädiatrischen Population stützen könnten. Ein solcher Evidenztransfer ist für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens im AWG der chronischen HDV-Infektion prinzipiell denkbar, setzt jedoch eine wissenschaftlich fundierte Grundlage voraus. Diese fehlt aktuell, da keine geeigneten Untersuchungen in der pädiatrischen Zielgruppe verfügbar sind. Gilead erkennt die Bedeutung dieser Evidenzlücke ausdrücklich an. Die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus der Erwachsenenpopulation kann derzeit methodisch nicht abgesichert werden.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. 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. 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.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fazit: Zum jetzigen Zeitpunkt ist eine belastbare Bewertung des Zusatznutzens – insbesondere basierend auf einem Evidenztransfer – für die pädiatrische Population nicht durchführbar.	
Bewertung der Anzahl der Patientinnen und Patienten		
A25-113 S. II.10 Z. 16ff.	Untergrenze der Anzahl erwachsener Patienten & Patientinnen mit einer chronischen HDV-Infektion <u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> <i>Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Fragestellung 1 der GKV-Zielpopulation sind rechnerisch nachvollziehbar. Jedoch ist die Untergrenze unterschätzt, da Verordnungsdaten zu BLV [19] auf eine deutlich höhere Patientenzahl im Jahr 2024 hindeuten und in der vorliegenden Bewertung davon ausgegangen wird, dass die Patientenzahl auch im Jahr 2025 höher liegt als die vom pU angegebene Untergrenze. [...]</i>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Position von Gilead:</u> Gilead teilt die Einschätzung des IQWiG, dass die bisher angenommene Untergrenze der Anzahl erwachsener Patienten mit chronischer HDV-Infektion in der Zielpopulation der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Zielpopulation) zu niedrig angesetzt war. Auf Basis der aktuellen Absatzmengen ist davon auszugehen, dass mindestens 750 erwachsene Patienten mit BLV behandelt werden. Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 88,98 % (⁴⁷Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2024) entspricht dies mindestens 667 Patienten. Fazit: Für die GKV-Zielpopulation mit chronischer HDV-Infektion ist realistisch von einer Spanne zwischen 667 und 3.161 erwachsenen Patienten auszugehen.	Diese Angabe ist nicht bewertbar, da der Rechenweg nicht dargelegt wurde. Eine Recherche des IQWiG auf Basis von Daten des 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.

Literaturverzeichnis

1. Kamal H; Radu M; Sambarino D; Wranke A; Carey I; Subic-Levrero M, et al. Course and Clinical Outcomes of Chronic Hepatitis Delta: A Longitudinal Analysis of 565 Patients from the D-SOLVE Consortium and HDV1000 Database. OS-068. EASL Congress. Amsterdam, the Netherlands. 7-10 May. Journal of Hepatology vol 82(S1) S1–S69. 2025.
2. Lampertico P; Hennessy F; Pennant T; Graham D; Barrable F; Burk C, et al. Patient-Reported Burden and Health-Related Quality of Life Among Patients With Hepatitis Delta: Results From a Real-World Study in Europe. The Liver Meeting, American Association for the Study of Liver Diseases; Washington, DC, USA.2025.
3. Sandmann L; Berg T; Deterding K; Fischer N; Hinrichsen H; Petersen J, et al. Addendum „Antivirale Therapie der chronischen Hepatitis-D-Virusinfektion“ zur S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (AWMF-Register-Nr. 021-11). 2023.
4. Gilead Sciences GmbH. Anhang zur Stellungnahme, Darstellung des finalen Datenschnitts (Woche 240) der Studie MYR301. 2025.
5. Gilead Sciences Inc. A Multicenter, Open-label, Randomized Phase 3 Clinical Study to Assess Efficacy and Safety of Bulevirtide in Patients with Chronic Hepatitis Delta. MYR301. Final Week 240 Clinical Study Report. 2025.
6. Karagas MR; Kaldor J; Michaelis M; Muchengeti MM; Alfaiate D; Argirion I, et al. Carcinogenicity of hepatitis D virus, human cytomegalovirus, and Merkel cell polyomavirus. Lancet Oncol. 2025.
7. Romeo R; Petruzzello A; Pecheur EI; Facchetti F; Perbellini R; Galmozzi E, et al. Hepatitis delta virus and hepatocellular carcinoma: an update. Epidemiol Infect. 2018; 146(13): 1612-8.
8. Da BL; Heller T; Koh C. Hepatitis D infection: from initial discovery to current investigational therapies. Gastroenterol Rep (Oxf). 2019; 7(4): 231-45.
9. Alfaiate D; Clément S; Gomes D; Goossens N; Negro F. Chronic hepatitis D and hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. J Hepatol. 2020; 73(3): 533-9.
10. Kamal H; Fornes R; Simin J; Stal P; Duberg AS; Brusselaers N, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B and D virus co-infected patients: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. J Viral Hepat. 2021; 28(10): 1431-42.

11. Miao Z; Zhang S; Ou X; Li S; Ma Z; Wang W, et al. Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection. *J Infect Dis.* 2020; 221(10): 1677-87.
12. pharmaand GmbH. Produktinformation Pegasys (Peginterferon alfa-2a). Stand der Information: 4. September. 2024.
13. Romeo R; Foglieni B; Casazza G; Spreafico M; Colombo M; Prati D. High serum levels of HDV RNA are predictors of cirrhosis and liver cancer in patients with chronic hepatitis delta. *PloS one.* 2014; 9(3): e92062.
14. Ricco G; Popa DC; Cavallone D; Iacob S; Salvati A; Tabacelia D, et al. Quantification of serum markers of hepatitis B (HBV) and Delta virus (HDV) infections in patients with chronic HDV infection. *J Viral Hepat.* 2018; 25(8): 911-9.
15. Kamal H; Westman G; Falconer K; Duberg AS; Weiland O; Haverinen S, et al. Long-term study of hepatitis D infection at secondary care centers: the impact of viremia on liver-related outcomes. *Hepatology.* 2020.
16. Block TM; London WT. Surrogate markers of efficacy for medical treatment of viral hepatitis. *Biotechnol Healthc.* 2004; 1(5): 42-8.
17. Gilead Sciences Inc. A Multicenter, Open-label, Randomized Phase 3 Clinical Study to Assess Efficacy and Safety of Bulevirtide in Patients with Chronic Hepatitis Delta. MYR301. Studienbericht. 2022.
18. Roulot D; Brichler S; Layese R; BenAbdesselam Z; Zoulim F; Thibault V, et al. Origin, HDV genotype and persistent viremia determine outcome and treatment response in patients with chronic hepatitis delta. *J Hepatol.* 2020; 73(5): 1046-62.
19. Wranke A; Serrano BC; Heidrich B; Kirschner J; Bremer B; Lehmann P, et al. Antiviral treatment and liver-related complications in hepatitis delta. *Hepatology.* 2017; 65(2): 414-25.
20. Farci P; Roskams T; Chessa L; Peddis G; Mazzoleni AP; Scioscia R, et al. Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology.* 2004; 126: 1740–9.
21. Manesis EK; Vourli G; Dalekos G; Vasiliadis T; Manolaki N; Hounta A, et al. Prevalence and clinical course of hepatitis delta infection in Greece: a 13-year prospective study. *J Hepatol.* 2013; 59(5): 949-56.
22. Yurdaydin C; Keskin O; Kalkan Ç; Karakaya F; Çaliskan A; Kabaçam G, et al. Interferon Treatment Duration in Patients With Chronic Delta Hepatitis and its Effect on the Natural Course of the Disease. *J Infect Dis.* 2018; 217(8): 1184-92.

23. Wranke A; Hardtke S; Heidrich B; Dalekos G; Yalçın K; Tabak F, et al. Ten-year follow-up of a randomized controlled clinical trial in chronic hepatitis delta. *J Viral Hepat.* 2020; 27(12): 1359-68.
24. Wranke A; Lobato C; Ceausu E; Dalekos GN; Rizzetto M; Turcanu A, et al. Long-term outcome of hepatitis delta in different regions world-wide: Results of the Hepatitis Delta International Network. *Liver Int.* 2024; 44(9): 2442-57.
25. Furquim d'Almeida A; Ho E; Govaerts L; Michielsen P; Serste T; Bourgeois S, et al. Severe Liver-Related Outcomes in Patients With Hepatitis Delta: Results From a Multi-Ethnic Multicenter Long-Term Follow-Up Study. *J Viral Hepat.* 2025; 32(2): 1-15.
26. Gish RG; Wong RJ; Di Tanna GL; Kaushik A; Kim C; Smith NJ, et al. Association of hepatitis delta virus with liver morbidity and mortality: A systematic literature review and meta-analysis. *Hepatology.* 2024; 79(5): 1129-40.
27. Cornberg M; Lok AS; Terrault NA; Zoulim F. Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B - Report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference(†). *J Hepatol.* 2020; 72(3): 539-57.
28. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. *J Hepatol.* 2023.
29. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Hepcludex: International non-proprietary name: bulevirtide. Procedure No EMEA/H/C/004854/0000. 2020.
30. Zachou K; Yurdaydin C; Drebbler U; Dalekos GN; Erhardt A; Cakaloglu Y, et al. Quantitative HBsAg and HDV-RNA levels in chronic delta hepatitis. *Liver Int.* 2010; 30(3): 430-7.
31. Choi J; Kim GA; Han S; Lim YS. Earlier Alanine Aminotransferase Normalization During Antiviral Treatment Is Independently Associated With Lower Risk of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B. *Am J Gastroenterol.* 2020; 115(3): 406-14.
32. Wong GL; Chan HL; Tse YK; Yip TC; Lam KL; Lui GC, et al. Normal on-treatment ALT during antiviral treatment is associated with a lower risk of hepatic events in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2018; 69(4): 793-802.
33. Chotiayaputta W; Lok AS. Endpoints of hepatitis B treatment. *J Viral Hepat.* 2010; 17(10): 675-84.
34. Kim S; Lee Y; Bang SM; Bak H; Yim SY; Lee YS, et al. Early Normalization of Alanine Aminotransferase during Antiviral Therapy Reduces Risk of Hepatocellular Carcinoma in HBV Patients. *J Clin Med.* 2021; 10(9).

35. Food and Drug Administration (FDA). Chronic Hepatitis D Virus Infection: Developing Drugs for Treatment. Guidance for Industry (Draft Guidance). 2019.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 7.0 vom 19. September. 2023.
37. Preukschat D; Meller S. Welche Endpunkte sind patientenrelevant? Studienendpunkte in der frühen Nutzenbewertung aus Sicht des IQWiG. ÄrzteZeitung. 2025.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Boceprevir vom 1. März 2012. 2012
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Rilpivirin vom 5. Juli 2012. 2012.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Belimumab vom 2. August 2012. 2012
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) vom 20. August 2015. 2015
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Mepolizumab vom 21. Juli 2016. 2016
43. Lampertico P; Aleman S; Asselah T; Streinu-Cercel A; Bogomolov P; Morozov V, et al. Elevations in Total Serum Bile Acids During Bulevirtide Treatment Are Asymptomatic and Not Associated With Adverse Events of Interest in Patients With Chronic Hepatitis Delta. Poster Number 2263. The Liver Meeting, American Association for the Study of Liver Diseases; Washington, DC, USA.2025.
44. Aleman SW, H.; Brunetto, M.R.; Blank, A.; Andreone, P.; Bogomolov, P.; Chulanov, V.; Mamonova, N.; Geyvandova, N.; Morozov, V.; Sagalova, O.; Stepanova, T.; Da, B.L.; Manuilov, D.; Chee, G.M.; Li, M.; Lau, A.H.; Schulze zur Wiesch, J.; Cornberg, M.; Zeuzem, S.; Lampertico, P. Key Efficacy and Safety Results at Weeks 48 and 96 High Rates of Adherence to Bulevirtide Monotherapy for Chronic Hepatitis Delta Through 96 Weeks: Results From an Interim Analysis of the Phase 3 Study MYR301. 2024.

45. Nierhoff D; Schwenken M; Weischenberg M; Cornberg M; Guendogdu M; Kyung Vf. Real-World Persistency of Bulevirtide Therapy in Chronic Hepatitis D Patients in Germany: A Retrospective Observational Analysis The Liver Meeting, American Association for the Study of Liver Diseases; Washington, DC, USA.2025.

46. Lakiotaki D; Papatheodoridi M; Sevastianos V; Zachou K; Christodoulou D; Koskinas J, et al. HERACLIS BLV D: Adherence to Real-Life Therapy with Bulevirtide (BLV) in Chronic Hepatitis D (CHD). The Liver Meeting, American Association for the Study of Liver Diseases; Washington, DC, USA.2025.

47. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln. Stand: August. 2024.

5.1.1 Gilead Sciences GmbH: Studie MYR301 - Hauptergebnisse der Nachbeobachtungsphase Finaler Datenschnitt Woche 240

Siehe D. Anlagen

5.2 Stellungnahme von Dr. Pavel Khaykin; Facharzt für Innere Medizin und Infektiologie; HIV-Schwerpunkt (DAGNÄ); Consultant WHO Europe

Datum	08.12.2025
Stellungnahme zu	Bulevertid
Stellungnahme von	<i>Dr. Pavel Khaykin</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Pavel Khaykin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Rahmen der Anhörung zur Nutzenbewertung von Bulevirtid möchte ich eine persönliche Stellungnahme aus meiner ärztlichen Praxis einreichen. Dabei ist es nicht mein Anliegen, den Bewertungsprozess oder dessen Ergebnis zu kritisieren, sondern meine klinischen Erfahrungen mit dieser Therapie darzustellen. Bulevirtid wird in Deutschland vergleichsweise selten angewendet, da nur wenige Patientinnen und Patienten die entsprechenden Indikationsmerkmale erfüllen. Aus meiner praktischen Erfahrung handelt es sich hierbei jedoch um eine besonders vulnerable Patientengruppe, für die aktuell kaum therapeutische Alternativen bestehen. Für Menschen mit chronischer Hepatitis-B/Delta-Koinfektion und bereits fortgeschrittener Leberzirrhose stellt Bulevirtid in vielen Fällen die einzige realistische Möglichkeit dar, das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen, das Überleben zu sichern und eine Lebertransplantation – wenn möglich – zu vermeiden. Auch wenn die virologische Wirksamkeit nicht in allen Fällen optimal ausfällt, stellt diese Therapie aufgrund fehlender Alternativen häufig die einzige Behandlungsoption dar. Eine Interferontherapie kommt bei zirrhotischen Patientinnen und Patienten aufgrund klarer Kontraindikationen nicht infrage. Meine Sorge ist, dass eine Bewertung ohne Zusatznutzen und sich daraus möglicherweise ergebende Schwierigkeiten in den nachfolgenden Preisverhandlungen dazu führen könnten, dass diese Therapie den betroffenen Menschen künftig nicht mehr zur Verfügung steht. Dies würde eine Patientengruppe treffen, die ohne Bulevirtid keine andere therapeutische Möglichkeit hat.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens. Der Bewertung des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie MYR301 zugrunde.

Stellungnehmer: Dr. Pavel Khaykin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mit dieser Stellungnahme möchte ich die besondere klinische Bedeutung von Bulevirtid für diese schwer erkrankten Patientinnen und Patienten hervorheben. Anbei sind die Publikationen mit Real-World Daten zu Bulevertid	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Pavel Khaykin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Degasperis et al. (J Hepatol. 2025) „Real-world effectiveness and safety of bulevirtide monotherapy for up to 96 weeks in patients with HDV-related cirrhosis”
2. Rinaldi et al. (Viruses. 2025) “Assessment of Response and Safety of Bulevirtide Treatment in Patients with Chronic Delta Virus Infection: The ARISTOTLE Pilot Observational Study”
3. Dietz-Fricke et al. (JHEP Rep. 2023) “Treating hepatitis D with bulevirtide – Real-world experience from 114 patients”
4. Sapuk et al. (Can J Gastroenterol Hepatol. 2024) “Long-Term Treatment with Bulevirtide in Patients with Chronic Hepatitis D and Advanced Chronic Liver Disease”
5. Meszaros et al. (Liv Int. 2024) “Bulevirtide in Chronic Hepatitis D Patients Awaiting Liver Transplantation Results from a French Multicentric Retro

5.3 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	19.12.2025
Stellungnahme zu	Bulevirtid (Hepcludex)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Dezember 2025 eine Nutzenbewertung zu Bulevirtid (Hepcludex) von Gilead Sciences GmbH veröffentlicht. Bulevirtid 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. Der G-BA unterteilt in 1) Erwachsene mit chronischer HDV-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung, sowie 2) Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg mit chronischer HDV-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung. Für beide Patientengruppen legt der G-BA Best supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie fest und sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die Bewertung des IQWiG für 1) resultiert aus einer Abwägung der Vorteile bei Lebensqualität und negativen Effekte bei Nebenwirkungen. Die Vorteile beim virologischen und biochemischen Ansprechen werden vom IQWiG nicht berücksichtigt, da der Endpunkt als Surrogatendpunkt mit nicht ausreichender Validität eingestuft wird. Für 2) werden die vorgelegten Daten als nicht geeigneten für einen Evidenztransfers eingestuft. Der Hersteller beansprucht bei Erwachsenen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bzw. einen	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei den pädiatrischen Patient:innen.	
Besonderheiten einer pädiatrischen Studiendurchführung Im bewerteten Anwendungsgebiet 2) Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 bis < 18 Jahren lägen laut IQWiG keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Der Evidenztransfer wird nicht akzeptiert. Insgesamt ist bei diesem Verfahren erneut kritisch zu hinterfragen, ob das AMNOG-Verfahren den Besonderheiten der Studiendurchführung in einer pädiatrischen Population gerecht wird. Die Bewertung verdeutlicht zudem die Problematik starrer methodischen Anforderungen für Infektionskrankheiten.	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.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die	Die Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV wird in den Tragenden Gründen zum Beschluss dargelegt.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Datum	18. Dezember 2025
Stellungnahme zu	Bulevirtid/Hepcludex
Stellungnahme von	Dr. Lisa Sandmann (Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie und Endokrinologie) Prof. Dr. med. Johannes Wiegand (Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Onkologie, Gastroenterologie, Hepatologie und Pneumologie) Prof. Dr. Heiner Wedemeyer (Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie und Endokrinologie)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anmerkung zu den Endpunkten: Kombiniertes, virologisches und biochemisches Ansprechen Auf S. 41 wird auf die fehlende Surrogatvalidierungsstudie für die Studienendpunkte „Kombiniertes Ansprechen“, „virologisches Ansprechen“ und „biochemisches Ansprechen“ hingewiesen. Es wird darauf hingewiesen, dass die Surrogatendpunkte kombiniertes, virologisches oder biochemisches Ansprechen keine validen Surrogate für patientenrelevante Endpunkte bei Patient:innen mit HDV-Infektion darstellen. Hierzu gibt es folgende Anmerkungen: Eine mittlerweile publizierte Studie mit Patient:innen aus Deutschland und Österreich zeigt, dass das Erreichen des Endpunkts „Kombiniertes Ansprechen“ nach 48-wöchiger Bulevirtid-Therapie mit einer klinisch relevanten Verbesserung von portaler Hypertension einhergeht [1]. Die portale Hypertension ist der treibende Faktor für die Entwicklung leberassoziierter Komplikationen und ein Rückgang des Schweregrads der portalen Hypertension ist ein sehr gut etablierter und weltweit akzeptierter Surrogatmarker für das verbesserte Langzeitoutcome bei Patient:innen mit Leberzirrhose unabhängig von der Ursache der Lebererkrankung [2, 3]. Dies ist umso mehr von Bedeutung, als dass HDV Patient:innen mit klinisch signifikanter portaler Hypertension eine erhöhte Morbidität und Mortalität aufweisen, wie in einer Studie aus zwei Zentren aus Deutschland und Österreich gezeigt wurde [4]. In der aktuellen Arbeit aus Hannover und Wien wurde unter Bulevirtid-	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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Behandlung eine klinisch relevante Verbesserung der portalen Hypertension nur bei Patient:innen mit Therapieansprechen, definiert nach den Kriterien der MYR301-Studie, nachgewiesen. Alle Patient:innen, die ein kombiniertes Ansprechen erreichten, zeigten eine klinisch relevante Verbesserung der portalen Hypertension. Diese Ergebnisse unterstreichen die klinische Relevanz der Endpunkte und sprechen für einen krankheitsmodifizierenden Effekt durch ein Ansprechen auf eine Behandlung mit Bulevirtid [1]. Auswertungen aus aktuellen Registern zur Bulevirtide-Therapie geben bereits starke Hinweise, dass die Inzidenz von klinischen Komplikationen der Leberzirrhose im Kontext einer Bulevirtide-Therapie deutlich niedriger ist als es in unbehandelten historischen Kontrollen [5, 6]. Weiterhin konnte in einer Auswertung von deutschen, österreichischen und italienischen Patienten gezeigt werden, dass Patienten, die bereits ein fortgeschrittenes Stadium der Lebererkrankung zeigten, eine Rekompensation der Lebererkrankung mit einer Bulevirtide-Therapie erreichten [7]. <u>Allgemeine Datenlage zur Assoziation von Viruslast und Therapieansprechen mit Morbidität und Mortalität bei chronischer HDV Infektion:</u> - Zahlreiche Studien aus verschiedenen europäischen (inklusive Deutschland) und nordamerikanischen Ländern belegen, dass eine HDV- Infektion im Vergleich zur HBV-Monoinfektion mit einem höheren Risiko für leber-assoziierte Endpunkte, wie	Die Ausführungen zu weiteren Untersuchungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens. Der Bewertung des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie MYR301 zugrunde.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hepatische Dekompensation, Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms oder leber-bedingtem Versterben einhergeht [8-13]. - Ferner zeigen zahlreiche Studien inklusive einer Meta-Analyse eine eindeutige Assoziation von HDV-Virämie und klinischem Outcome [8, 12]. Patient:innen mit nachweisbarer HDV RNA zeigen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von leber-assoziierten Endpunkten. Dabei ist die Assoziation besonders ausgeprägt bei Patient:innen ohne bereits bestehende Leberzirrhose [14]. - Nicht nachweisbare HDV-RNA und virologisches Ansprechen nach einer Interferon-basierten antiviralen Therapie sind mit verbessertem Langzeit-Outcome assoziiert. In den randomisierten Studien des Kompetenznetz Hepatitis HIDIT-1 und HIDIT-2 wurde bei Patient:innen mit virologischem Therapieansprechen im Langzeitverlauf seltener klinische Komplikationen einer Leberzirrhose (hepatische Dekompensationen, HCC, Lebertransplantation, Tod) gesehen [15, 16]. Ähnliche Befunde haben andere Arbeiten nach Therapie-induziertem viralen Ansprechen gezeigt [17-19]. <u>Ergänzende Anmerkungen:</u> - Die Hepatitis D ist auf eine Infektion mit dem Hepatitis D Virus zurückzuführen. Es handelt sich um eine Infektionskrankheit. Es entspricht dem allgemeinen Verständnis, dass die Suppression des krankheitsverursachenden Pathogens zu einer Verbesserung des klinischen Verlaufs führt.	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.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Die Virussuppression (=virologisches Ansprechen) ist das therapeutische Ziel bei anderen chronischen Virusinfektionen wie bspw. der chronischen HBV-Infektion oder der Hepatitis C Virusinfektion. Für beider Infektionen sind in den letzten zwei Jahrzehnten zahlreiche Kohortenstudien publiziert worden, die zeigen, dass eine Virussuppression mit einem verbesserten klinischen Outcome der Lebererkrankung einhergeht. Für die HCV-Infektion konnte für deutsche Zentren zum Beispiel gezeigt werden, dass mit Einführung der hochpotenten Medikamente gegen HCV die Notwendigkeit von Lebertransplantationen für die Hepatitis C in Deutschland zwischen 2014 und 2019 dramatisch zurückgegangen ist. Entsprechend sind die deutschen und europäischen Leitlinien zur Hepatitis B und C in ihren Empfehlungen eindeutig, dass Medikamente zur Senkung der Virusreplikationen eingesetzt werden sollen [20-23]. Es besteht aufgrund der ähnlichen Pathophysiologie Konsens, dass die Reduktion der HDV-Virämie ähnlich fundamental den Verlauf der Hepatitis beeinflussen sollte, wie es bei HBV und HCV der Fall ist [24-26].	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.
Risiko von Flares und Dekompensationen nach Beendigung einer Bulevirtid Therapie	
In der Regel ist eine Behandlung mit Bulevirtide eine Dauertherapie. Die finalen Ergebnisse der MYR301-Studie wurden auf dem EASL Jahreskongress 2025 vorgestellt [27]. Eine Beendigung der Behandlung nach 144	Die Ausführungen zum Behandlungsende werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
führte nur in etwa 20% der Patient:innen zu einer dauerhaften Virussuppression. Umgekehrt traten nach Beendigung einer Behandlung bei der Mehrzahl der Patienten schwere ALT-Flares auf. Während der Therapie waren die ALT-Werte bei den meisten Patient:innen normal oder minimal erhöht. Nach Beendigung der Behandlung traten nach 4-24 Wochen zum Teil ALT-Werte von deutlich über 1000 IU/L auf. Dies führte bei 4 Patienten zu hepatischen Dekompensationen der Leberzirrhose. Das bedeutet im Umkehrschluss, dass eine Beendigung von aktuell laufenden Bulevirtide-Therapien für viele Patient:innen ein großes Risiko darstellen würde und aus ärztlicher Sicht nicht zu verantworten ist.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
19/34	Anmerkung: Seite 19 und 34, Abschnitt „Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ und „Behandlung der zugrundeliegenden HBV-Infektion“ In diesem Abschnitt wird postuliert, dass in der MYR301 Studie eine Behandlung der HBV-Infektion mit PEG-IFN statt NAs zu einer Veränderung der Studienergebnisse geführt hätte. Es wird zudem dargestellt, dass eine Behandlung mit PEG-IFN zur Behandlung der HBV-Infektion zulassungs- und leitlinienkonform sei und somit hätte eingesetzt werden können. Es wird die Hypothese aufgestellt, dass im Falle einer freien Substanzwahl zur Behandlung der HBV-Infektion ein relevanter Anteil der Patient:innen der MYR301 mit PEG-IFN statt mit NA behandelt worden wäre. Hierzu ist folgendes anzumerken: - Die Behandlung der HBV-Infektion mit PEG-IFN ist zwar leitlinienkonform, entspricht aufgrund der Nebenwirkungsrate, den Anforderungen an das therapeutische Management, den bestehenden Kontraindikationen und den besser verträglichen alternativen Therapiemöglichkeiten mit Nuk-	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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	leos(t)idanaloga nicht dem aktuellen Therapiestandard in Deutschland. In Deutschland sind in den letzten 15 Jahren nur sehr wenige Patient:innen mit Interferon-basierten Therapien außerhalb von Studien behandelt worden. Dies geht auch aus den Empfehlungen der aktuellen Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion hervor [21]. Aufgrund des Nebenwirkungspotentials von PEG-IFN wurde der Empfehlungsgrad in der aktuellen Leitlinie im Vergleich zur vorherigen Version abgeschwächt („Bei der Therapieauswahl sollte geprüft werden, ob eine Therapie mit PEG-IFN möglich und sinnvoll ist). - Für den Einsatz von Nukleos(t)idanaloga (Tenofovir oder Entecavir) zu Behandlung der HBV-Infektion liegt eine starke Empfehlung mit hoher Evidenz vor („Bei der Therapie mit Nukleos(t)idanaloga sollen Entecavir (ETV) oder Tenofovir (TDF oder TAF) bevorzugt werden [1, A]“) [21]. - Zum Einsatz von NA bei Patient:innen mit chronischer Hepatitis D und positiver HBV-DNA wird im Addendum „Antivirale Therapie der chronischen Hepatitis-D-Virusinfektion“ Stellung genommen. Es wird eine offene Empfehlung zum Einsatz von NA bei nachweisbarer HBV-Replikation bei Patient:innen ohne Leberzirrhose ausgesprochen, bei	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patient:innen mit Leberzirrhose und nachweisbarer HBV-Replikation besteht eine starke Empfehlung [25]. - Schließlich ist die aktuelle Behandlungsrealität in Deutschland, dass Bulevirtide fast ausschließlich als Monotherapie eingesetzt wird. Das zeigt eine große Multicenter-Auswertung von 2023 [28] sowie weitere single-Center Berichte aus den letzten 3 Jahren [29-32]. - Die Diskussion zu Interferonen ist daher rein akademisch und spiegelt in keiner Weise die Behandlungsrealität in Deutschland wider Zusammenfassend sind die Erläuterungen bzgl. des Einsatzes von PEG-IFN in der MYR301 Studie nicht zielführend, da sie lediglich hypothetischen Charakter haben und nicht der Behandlungsrealität entsprechen. Vorgeschlagene Änderung: Im Absatz „Behandlung der zugrundeliegenden HBV-Infektion“ sollten folgende Sätze gestrichen werden: - „Unter Betrachtung der Patientencharakteristika wird davon ausgegangen, dass für einen relevanten Anteil der mit NAs behandelten Patientinnen und Patienten in der Studie MYR301 auch eine zulassungs- und leitlinienkonforme Be-	Die Behandlung im Vergleichsarm der Studie MYR301 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.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	handlung der chronischen HBV-Infektion mit PEG-IFN hätte erfolgen können und diese im deutschen Versorgungskontext potenziell durchgeführt worden wäre.“ - „Die Aussagesicherheit der Ergebnisse zu allen Endpunkten ist daher eingeschränkt und es können maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.“	
	Anmerkung: Seite 22 und 50, Abschnitt „Weitere spezifische UEs Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs)“ Bulevirtid wird als subkutane Injektion täglich verabreicht. Vergleicht man diesen Applikationsweg mit Best Supportive Care (=keine tägliche Injektion), ist es selbstverständlich, dass Nebenwirkungen an der Injektionsstelle häufiger auftreten können. Die relevante Frage ist daher nicht, ob Injektions-bedingte Nebenwirkungen häufiger als bei Best Supportive Care auftreten, sondern ob sie klinisch relevant sind. Hierzu ist Folgendes anzumerken:	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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- Nebenwirkungen an der Injektionsstelle waren bei keinem Fall Ursache für einen Therapieabbruch mit Bulevirtid [33, 34] - Nebenwirkungen an der Injektionsstelle wurden in keinem Fall als schwerwiegend beurteilt [33] Diese Aussagen sind im bisherigen Dossier bereits berücksichtigt. Zusätzlich sollten jedoch Daten Beachtung finden, die im Dossier bisher nicht erfasst sind und die sich aus drei verschiedenen Evidenzklassen ergeben: Einer randomisierten, kontrollierten, prospektiven Studie [35], einer Beobachtungsstudie mit Patient Reported Outcomes [36] und drei Beobachtungsstudien aus der klinischen Praxis [5, 7, 37]: - In der prospektiv-kontrollierten Studie von Lampertico et al. trat nur bei 1/15 Fällen unter einer Monotherapie mit 2 mg/d Bulevirtid Kopfschmerzen auf [35]. - Patient Reported Outcomes beschreiben, dass 94% der Patient:innen die Verträglichkeit der lokalen Bulevirtid Injektion als „zufriedenstellend“ oder „sehr zufriedenstellend“ beurteilen [36]. - Bei Patient:innen mit fortgeschrittener Lebererkrankung im Sinne einer Zirrhose wurden Nebenwirkungen an der Injekti-	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	onsstelle nur bei 3% beschrieben. Diese Nebenwirkungen führten nicht zu einem Therapieabbruch [5]. - Bei Patient:innen mit noch weiter fortgeschrittener Lebererkrankung im Sinne einer dekompensierten Zirrhose wurden keine klinisch relevanten Nebenwirkungen an der Bulevirtid-Injektionsstelle beschrieben [7]. In allen zitierten Arbeiten wird Bulevirtid als sicher eingestuft. Ein „höherer Schaden durch Bulevirtid“ wird nirgendwo attestiert. Vorgeschlagene Änderung: Seite 22, Abschnitt „Weitere spezifische UEs Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs)“ Die Formulierung „Für den Endpunkt allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Bulevirtid gegenüber keiner	Insgesamt werden keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen abgeleitet.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Behandlung. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Bulevirtid im Vergleich zu BSC.“ sollte ersatzlos gestrichen werden, weil der Vergleich gegenüber keiner Behandlung nicht zweckmäßig ist und die o.g. Studien zeigen, dass mögliche Nebenwirkungen an der Injektionsstelle klinisch nicht relevant sind. Die gleiche Änderung sollte auf Seite 50, Abschnitt „Weitere spezifische UEs Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs)“ durchgeführt werden.	Insgesamt werden keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen abgeleitet.
	Anmerkung: Auf Seite 22 und 50 wird der Abschnitt „Erkrankungen des Nervensystems (UEs)“ behandelt. Hierbei handelt es sich um Kopfschmerzen [33]. Hierzu ist Folgendes anzumerken:	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

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- In der prospektiv-kontrollierten Studie von Lampertico et al. traten nur bei 1/15 Fällen unter einer Monotherapie mit 2 mg/d Bulevirtid Kopfschmerzen auf [35]. - Kopfschmerzen werden im klinischen Alltag nicht als relevante Nebenwirkungen von Bulevirtid beschrieben [5, 7]. - In der Kohorte von Rinaldi et al. traten nur bei 1/108 Patienten (0,9%) „Grippe-artige Symptome“ auf, wobei „Kopfschmerzen“ nicht explizit erwähnt werden [37]. In allen zitierten Arbeiten wird Bulevirtid als sicher eingestuft. Ein „höherer Schaden durch Bulevirtid“ wird nirgendwo attestiert. Wichtig ist anzumerken, dass sich die Lebensqualität im Langezeitverlauf eine Bulevirtide-Therapie im Real-World-Setting in Deutschland verbesserte [38]. Vorgeschlagene Änderung: Die Formulierung	Nutzenbewertung relevanten Unterschiede für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen abgeleitet.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	„Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Bulevirtid gegenüber keiner Behandlung. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Bulevirtid im Vergleich zu BSC.“ sollte ersatzlos gestrichen werden, weil Kopfschmerzen in der zitierten Studienlage als nicht klinisch relevant beschrieben werden.	Insgesamt werden keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen abgeleitet.

Literaturverzeichnis

1. Sandmann L, Jachs M, Tergast TL, et al. Treatment response to bulevirtide is linked to amelioration of portal hypertension in patients with chronic hepatitis D. *JHEP Reports*. 2026;8(1). doi:10.1016/j.jhepr.2025.101643.
2. Mandorfer M, Kozbial K, Schwabl P, et al. Changes in Hepatic Venous Pressure Gradient Predict Hepatic Decompensation in Patients Who Achieved Sustained Virologic Response to Interferon-Free Therapy. *Hepatology*. 2020;71(3):1023-36. doi:10.1002/hep.30885.
3. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;76(4):959-74. doi:10.1016/j.jhep.2021.12.022.
4. Jachs M, Sandmann L, Hartl L, et al. Validation of Baveno VII criteria and other non-invasive diagnostic algorithms for clinically significant portal hypertension in hepatitis delta. *J Hepatol*. 2024;81(2):248-57. doi:10.1016/j.jhep.2024.03.005.
5. Degasperis E, Anolli MP, Jachs M, et al. Real-world effectiveness and safety of bulevirtide monotherapy for up to 96 weeks in patients with HDV-related cirrhosis. *J Hepatol*. 2025;82(6):1012-22. doi:10.1016/j.jhep.2024.12.044.
6. Degasperis E, De Silvestri A, Anolli MP, et al. OS-120 Bulevirtide monotherapy prevents liver decompensation and reduces mortality in patients with HDV-related cirrhosis: a case control study with propensity score weighted analysis. *Journal of Hepatology*. 2024;80:S73-S4. doi:10.1016/S0168-8278(24)00561-0.
7. Dietz-Fricke C, Degasperis E, Jachs M, et al. Safety and efficacy of off-label bulevirtide monotherapy in patients with HDV with decompensated Child-B cirrhosis-A real-world case series. *Hepatology*. 2024;80(3):664-73. doi:10.1097/HEP.0000000000000847.
8. Kamal H, Westman G, Falconer K, et al. Long-Term Study of Hepatitis Delta Virus Infection at Secondary Care Centers: The Impact of Viremia on Liver-Related Outcomes. *Hepatology*. 2020;72(4):1177-90. doi:10.1002/hep.31214.
9. Wranke A, Lobato C, Ceausu E, et al. Long-term outcome of hepatitis delta in different regions world-wide: Results of the Hepatitis Delta International Network. *Liver Int*. 2024;44(9):2442-57. doi:10.1111/liv.16006.
10. Wranke A, Heidrich B, Deterding K, et al. Clinical long-term outcome of hepatitis D compared to hepatitis B monoinfection. *Hepatol Int*. 2023;17(6):1359-67. doi:10.1007/s12072-023-10575-0.
11. Kamal H, Fornes R, Simin J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B and D virus co-infected patients: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Viral Hepat*. 2021;28(10):1431-42. doi:10.1111/jvh.13577.
12. Gish RG, Wong RJ, Di Tanna GL, et al. Association of hepatitis delta virus with liver morbidity and mortality: A systematic literature review and meta-analysis. *Hepatology*. 2024;79(5):1129-40. doi:10.1097/HEP.0000000000000642.
13. John BV, Bastaich D, Amoli MM, et al. Association of HDV infection and HCC, hepatic decompensation, and all-cause and liver-related death in a national cohort. *Hepatology*. 2025;81(6):1822-35. doi:10.1097/HEP.0000000000001092.
14. Sandmann L, Ohlendorf V, Ehrenbauer A, et al. Value and Kinetics of Virological Markers in the Natural Course of Chronic Hepatitis D Virus Infection. *Liver Int*. 2025;45(2):e70003. doi:10.1111/liv.70003.
15. Wranke A, Hardtke S, Heidrich B, et al. Ten-year follow-up of a randomized controlled clinical trial in chronic hepatitis delta. *J Viral Hepat*. 2020;27(12):1359-68. doi:10.1111/jvh.13366.

16. Yurdaydin C, Kahlhofer J, Caruntu FA, et al. Ten-Year Follow-Up After 96 Weeks Treatment With Peginterferon Plus Tenofovir in Hepatitis D (HIDIT-II): Improved Clinical Outcome After Combination Therapy. *United European Gastroenterol J*. 2025. doi:10.1002/ueg2.70153.
17. Yurdaydin C, Keskin O, Kalkan C, et al. Interferon Treatment Duration in Patients With Chronic Delta Hepatitis and its Effect on the Natural Course of the Disease. *J Infect Dis*. 2018;217(8):1184-92. doi:10.1093/infdis/jix656.
18. Boglione L, Lupia T, Cariti G, et al. Antiviral treatment with pegylated interferon and clinical outcomes in a cohort of immigrants patients affected by hepatitis delta: A retrospective analysis. *J Med Virol*. 2019;91(7):1329-34. doi:10.1002/jmv.25438.
19. Scheller L, Hilgard G, Anastasiou O, et al. Poor clinical and virological outcome of nucleos(t)ide analogue monotherapy in HBV/HDV co-infected patients. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(28):e26571. doi:10.1097/MD.00000000000026571.
20. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, et al. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)- Infektion. *Z Gastroenterol*. 2020;58(11):1110-31. doi:10.1055/a-1226-0241.
21. Cornberg M, Sandmann L, Protzer U, 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). *Z Gastroenterol*. 2021;59(7):691-776. doi:10.1055/a-1498-2512.
22. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2025. doi:10.1016/j.jhep.2025.03.018.
23. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the serie. *J Hepatol*. 2020;73(5):1170-218. doi:10.1016/j.jhep.2020.08.018.
24. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. *J Hepatol*. 2023;79(2):433-60. doi:10.1016/j.jhep.2023.05.001.
25. Sandmann L, Berg T, Deterding K, et al. Addendum „Antivirale Therapie der chronischen Hepatitis-D-Virusinfektion“ zur S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol*. 2023;61(12):1635-53. doi:10.1055/a-2181-3046.
26. Lampertico P, Anolli MP, Roulot D, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis delta: new insights from clinical trials and real-life studies. *Gut*. 2025;74(5):853-62. doi:10.1136/gutjnl-2024-332597.
27. Wedemeyer H, Aleman S, Blank A, et al. LBO-004 Final results of MYR301: a randomised phase 3 study evaluating the efficacy and safety of up to 144 weeks of bulevirtide monotherapy for chronic hepatitis delta and 96 weeks of posttreatment follow-up. *Journal of Hepatology*. 2025;82:S10-S1. doi:10.1016/S0168-8278(25)00313-7.
28. Dietz-Fricke C, Tacke F, Zollner C, et al. Treating hepatitis D with bulevirtide - Real-world experience from 114 patients. *JHEP Rep*. 2023;5(4):100686. doi:10.1016/j.jhepr.2023.100686.
29. Killer A, Gliga S, Lohr C, et al. Dynamics of Virological and Clinical Response Parameters of Bulevirtide Treatment for Hepatitis D: Real-World Data. *Gastro Hep Adv*. 2024;3(3):353-60. doi:10.1016/j.gastha.2024.01.001.
30. Sandmann L, Deterding K, Bremer B, et al. Kinetics and predictive value of HBcrAg, HBV RNA and anti-HBc during bulevirtide treatment of chronic HDV-infected patients. *J Viral Hepat*. 2023;30(4):283-6. doi:10.1111/jvh.13804.

31. Sapuk A, Steinhoff L, Huenninghaus K, et al. Long-Term Treatment with Bulevirtide in Patients with Chronic Hepatitis D and Advanced Chronic Liver Disease. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2024;2024:2364031. doi:10.1155/2024/2364031.
32. Herta T, Hahn M, Maier M, et al. Efficacy and Safety of Bulevirtide plus Tenofovir Disoproxil Fumarate in Real-World Patients with Chronic Hepatitis B and D Co-Infection. *Pathogens*. 2022;11(5). doi:10.3390/pathogens11050517.
33. Asselah T, Lampertico P, Aleman S, et al. Bulevirtide Monotherapy Is Safe and Well Tolerated in Chronic Hepatitis Delta: An Integrated Safety Analysis of Bulevirtide Clinical Trials at Week 48. *Liver Int*. 2025;45(4):e16174. doi:10.1111/liv.16174.
34. Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto M, et al. Bulevirtide monotherapy in patients with chronic HDV: Efficacy and safety results through week 96 from a phase III randomized trial. *J Hepatol*. 2024;81(4):621-9. doi:10.1016/j.jhep.2024.05.001.
35. Lampertico P, Bogomolov PO, Chulanov V, et al. Phase 2 Randomised Study of Bulevirtide as Monotherapy or Combined With Peg-IFNalpha-2a as Treatment for Chronic Hepatitis Delta. *Liver Int*. 2025;45(2):e70008. doi:10.1111/liv.70008.
36. Herta T, Dietz-Fricke C, Demir M, et al. Impact of Handling Perception and Language Barriers on Virologic Response to Daily Subcutaneous Bulevirtide in Hepatitis D. *Liver Int*. 2025;45(11):e70404. doi:10.1111/liv.70404.
37. Rinaldi L, Vigano M, Ciano A, et al. Assessment of Response and Safety of Bulevirtide Treatment in Patients with Chronic Delta Virus Infection: The ARISTOTLE Pilot Observational Study. *Viruses*. 2025;17(2). doi:10.3390/v17020251.
38. Eichholz JC, Dietz-Fricke C, Mrowietz SK, et al. Quality of life improves during antiviral therapy with bulevirtide. *Z Gastroenterol*. 2025;63(9):930-41. doi:10.1055/a-2633-6361.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Bulevirtid

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 12. Januar 2026
von 12.20 Uhr bis 13.10 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Gilead Sciences GmbH**:

Frau Dr. Gündogdu

Frau Kiesel

Herr Dr. Schacht

Herr Dr. Welte

Angemeldeter Teilnehmender **Facharzt für Innere Medizin und Infektiologie; HIV-Schwerpunkt (dagnä)**:

Herr Dr. Khaykin

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)**:

Frau Dr. Sandmann

Herr Prof. Dr. Wedemeyer

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:20 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Zunächst einmal Entschuldigung für die Verzögerung um 20 Minuten. Die vorherigen Anhörungen haben sich etwas in die Länge gezogen. Ihnen noch ein gutes neues Jahr, das kann man, glaube ich, heute noch sagen. Wir beschäftigen uns jetzt mit Bulevirtid zur Behandlung der chronischen Hepatitis-Delta-Virus-Infektion bei Kindern und Erwachsenen.

Basis der heutigen Anhörung sind die Dossierbewertung des IQWiG und selbstverständlich auch das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Die Dossierbewertung des IQWiG datiert vom 27. November 2025. Wir haben schriftliche Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Gilead Sciences, von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und von Herrn Dr. Pavel Khaykin, niedergelassener Facharzt für Innere Medizin und Infektiologie aus Frankfurt, sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Gilead Sciences müssten anwesend sein Frau Dr. Gündogdu, Frau Kiesel, Herr Dr. Schacht und Herr Dr. Welte, als Facharzt für Innere Medizin und Infektiologie mit HIV-Schwerpunkt (dagnä) Herr Dr. Khaykin, für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Frau Dr. Sandmann und Herr Professor Dr. Wedemeyer sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU? Ich nehme an, Sie machen das, Herr Dr. Welte.

Herr Dr. Welte (Gilead Sciences): Ja, absolut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Welte (Gilead Sciences): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir wünschen Ihnen ebenfalls ein glückliches und frohes Neues Jahr. Wir möchten uns ganz herzlich bei Ihnen dafür bedanken, eine Einleitung geben zu dürfen. Zunächst werde ich das Team von Gilead Sciences vorstellen: Frau Dr. Mehtap Gündogdu, Leitung Medizin für den Bereich Lebererkrankungen, Frau Lisa Kiesel, zuständig für Fragen zum Dossier, und Herr Dr. Alexander Schacht aus der Biostatistik. Mein Name ist Robert Welte, ich leite den Bereich Market Access bei Gilead Sciences.

Im Folgenden darf ich auf vier Punkte eingehen: das Krankheitsbild, das Arzneimittel Bulevirtid und seine Wirkweise, seine Bedeutung für die Versorgung der Erkrankten und die Nutzenbewertung.

Zum Krankheitsbild: Die chronische Infektion mit dem Hepatitis-Delta-Virus, kurz HDV, ist eine seltene Erkrankung. Sie kommt nur gleichzeitig mit einer Hepatitis-B-Infektion vor. Sie stellt die schwerwiegendste Form der viralen Hepatitis dar. Die chronische HDV-Infektion betrifft vor allem besonders vulnerable Patientengruppen. Das einzige zugelassene Arzneimittel gegen diese Infektion ist Bulevirtid. Ohne Behandlung kann die Infektion bei circa drei Viertel der Patienten innerhalb von fünf bis zehn Jahren zu Leberzirrhose und in der Folge zum hepatozellulären Karzinom und zum Tod führen.

Zu Bulevirtid: Bulevirtid wurde an der Universität Heidelberg entwickelt. Bulevirtid ist ein Eintrittsinhibitor. Damit wird der Eintritt der Hepatitis-Delta-Viren in gesunde Hepatozyten blockiert und somit die Infektion effektiv verhindert. Nach und nach wird so die Viruslast vermindert. Aufgrund des großen medizinischen Bedarfs war Bulevirtid Teil des EMA-PRIME-

Schemas für priorisierte Arzneimittel. Bulevirtid erhielt als Orphan Drug die bedingte Erstzulassung 2020 von der EMA. Auf der Basis der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie MYR301 hat die EMA 2023 die bedingte Zulassung von Bulevirtid in eine reguläre Zulassung umgewandelt.

Bulevirtid wird angewendet zur Behandlung einer chronischen HDV-Infektion bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von drei Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma oder Serum positiv auf HDV-RNA getestet wurden.

Zur Versorgungsrelevanz: Bulevirtid ist im medizinischen Versorgungsalltag eine zentrale Behandlungsoption für die chronische HDV-Infektion geworden. Dies wird auch in den aktuellen deutschen Leitlinien gewürdigt. In Deutschland werden derzeit circa 750 Patienten damit behandelt.

Zur Nutzenbewertung: Aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro-Umsatzgrenze durchläuft Bulevirtid nun eine vollständige Nutzenbewertung. Best-Supportive-Care ist dabei die zweckmäßige Vergleichstherapie. Für das Aufzeigen des Zusatznutzens ist die bereits aufgeführte Studie MYR301 entscheidend. In dieser Studie wurden Patienten für 48 Wochen vergleichend untersucht. Nach 48 Wochen bekamen alle Patienten Bulevirtid bis zur Woche 144, daran schloss sich eine Nachbeobachtungsphase bis Woche 240 an. Aufgrund der Aggressivität der Erkrankung wäre eine vergleichende Studiendauer über mehrere Jahre nicht vertretbar gewesen. Primärer Endpunkt war virologisches und biochemisches Ansprechen – also ein kombiniertes Ansprechen.

In der vergleichenden Studienphase konnten folgende statistisch signifikante Vorteile von Bulevirtid gegenüber Best Supportive Care gezeigt werden: Erstens. Drastisch verbessertes virologisches Ansprechen. Das virologische Ansprechen, das heißt, der Abfall der HDV-RNA Viruslast, betrug im Vergleichsarm der Studie knapp 4 Prozent, im Bulevirtid-Arm dagegen über 73 Prozent. Somit ist die Wahrscheinlichkeit des virologischen Ansprechens unter Bulevirtid 18,7-fach höher als unter Best Supportive Care.

Das virologische Ansprechen ist ein international anerkannter Surrogatparameter. Er ist in der aktuellen deutschen Leitlinie empfohlen. Eine Senkung der Viruslast ist bedeutsam. Sie hat einen positiven Einfluss auf die Krankheitsprogression und verringert das Risiko für die Entwicklung leberbedingter Komplikationen. Deshalb sollte das virologische Ansprechen bei einer chronischen HDV-Infektion als patientenrelevant anerkannt werden. Im Bereich der HIV-Infektion ist dies bereits der Fall.

Zweitens. Substanziell besseres biochemisches Ansprechen: Die Normalisierung der Alanin-Aminotransferase ist bedeutsam, da erhöhte Werte mit Leberschäden sowie mit einer gesteigerten Nekroinflammation assoziiert sind.

Drittens. Das substanziell bessere biochemische und das drastisch bessere virologische Ansprechen resultieren in einem drastisch verbesserten kombinierten Ansprechen.

Viertens. Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten, die keine Zirrhose zu Studienbeginn hatten. Die positiven Effekte in zwei Domänen des SF36, dem psychischen Summenscore und der körperlichen Rollenfunktion, sind medizinisch nachvollziehbar und erwartbar. Eine signifikante Verbesserung der Leberwerte und damit eine substanzielle Reduktion des Risikos einer Leberschädigung sind vor allem für Patienten relevant, deren Leber noch nicht massiv geschädigt ist. Bei zirrhotischen Patienten treten Verbesserungen verzögert auf, da sie weniger funktionstüchtige Leberzellen haben. Zudem zeigen die Studiendaten die gute Verträglichkeit und Sicherheit von Bulevirtid.

Die Ergebnisse der Nachbeobachtungsphase unterstreichen, dass die in der Behandlungsphase erzielten positiven Effekte hinsichtlich Morbidität und Lebensqualität auf die Bulevirtid-Therapie zurückzuführen sind. Auch aktuelle Ergebnisse aus der Versorgungsforschung unterstützen die Verbesserung der Lebensqualität durch Bulevirtid.

In der Gesamtschau: Bulevirtid ist das einzige zugelassene Arzneimittel für Patienten mit chronischer HDV-Infektion, und es ist essenziell für die Versorgung der chronischen HDV-Patienten. Bulevirtid zeigt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Deshalb leiten wir einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Bulevirtid ab. – Wir freuen uns nun auf die Diskussion und stehen Ihnen sehr gerne Rede und Antwort. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Welte, für diese Einführung. – Die erste Frage geht an die Kliniker oder es sind genau gesagt zwei Fragen. Zum einen: Wir haben den Wirkstoff als Orphan und jetzt regulär zugelassen seit 2020 auf dem Markt. Können Sie uns vielleicht sagen, welche Erfahrungen Sie mit dieser Therapie gemacht haben? Wir haben gehört, dass wir davor keine zugelassene Therapieoption in diesem Bereich hatten. Wichtig ist auch der Punkt, den Herr Welte angesprochen hat. Vielleicht können Sie uns etwas zur Relevanz des Endpunktes virologisches Ansprechen für diese Indikationen in der klinischen Versorgung sagen, weil das mit den Laborwerten immer etwas ist, was diskutiert wird, wo es dann um die Frage geht, ist es jetzt ein Surrogat oder ist es tatsächlich ein für die Nutzenbewertung relevanter Parameter? Herr Welte hat schon auf den Bereich der HIV verwiesen. Das wäre für uns etwas, was spannend wäre. Wer von den Klinikern kann oder möchte zu diesen beiden Punkten etwas sagen?

Frau Dr. Sandmann (DGVS): Ich kann gerne anfangen, wenn ich darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Frau Dr. Sandmann, bitte.

Frau Dr. Sandmann (DGVS): Vielleicht kurz zu meiner Person: Mein Name ist Lisa Sandmann. Ich bin oberärztlich hier in Hannover in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie und Endokrinologie an der Medizinischen Hochschule in Hannover tätig und beschäftige mich klinisch und wissenschaftlich schwerpunktmäßig mit den Krankheitsbildern der Virushepatitis und da in erster Linie mit Patienten, die eine HBV-Infektion oder eine HDV-Infektion haben. Ich durfte bei der Erstellung der deutschen Leitlinie mitarbeiten und auch die Hepatitis-D-Leitlinie in Deutschland koordinieren.

Sie haben schon sehr wichtige Punkte angesprochen. Was uns in erster Linie besonders wichtig ist, einmal zu betonen: Da geht es um die Verbindung zwischen den in der Studie eingesetzten Endpunkten, also dem virologischen, biochemischen und kombinierten Ansprechen und der klinischen Relevanz. Da ist für uns wichtig gewesen zu betonen, dass es seit der Erstellung des Gutachtens doch noch relevante Publikationen zu diesem Thema gab. Das betrifft in erster Linie die Verbindung dieser Endpunkte zum Themenkomplex der portalen Hypertension. Dazu muss man wissen, dass bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Lebererkrankungen die portale Hypertension für das Auftreten von klinischen Endpunkten relevant ist. Das ist der treibende Mechanismus, der hinter der klinischen Verschlechterung von Patientinnen und Patienten liegt. Das ist etabliert für alle Ursachen, die zu einer chronischen Lebererkrankung führen und auch für die chronische Hepatitis-D-Virus-Infektion.

Was wir gemacht haben, ist, dass wir bei Patienten, die eine HDV-Infektion haben und Bulevirtid bekommen, geschaut haben, ob sich die portale Hypertension unter der Therapie verändert. Es konnte gezeigt werden, dass Patientinnen und Patienten, die die Endpunkte der Studie erreichen, also das virologische, biochemische, und kombinierte Ansprechen, auch eine signifikante Verbesserung der portalen Hypertension erreichen. Das ist für den weiteren klinischen Verlauf dieser Patientinnen und Patienten hochrelevant, und das ist ein sehr gut etablierter Surrogatparameter, der mit klinischem Outcome assoziiert ist. Das ist etabliert für chronische Lebererkrankungen wie die HBV-Infektion oder die HCV-Infektion, sodass man sagen kann, dass das Erreichen dieser Endpunkte mit einem klinischen Langzeitnutzen verbunden sein wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Sandmann. – Herr Wedemeyer, möchten Sie ergänzen?

Herr Prof. Dr. Wedemeyer (DGVS): Ich darf die Klinik hier in Hannover leiten und kann sagen, dass ich mich mit diesem Systemkomplex der Hepatitis D seit 15 Jahren beschäftige. Wir haben vor 15 Jahren schon aus dem Kompetenznetz Hepatitis heraus die erste weltweite Studie zur Interferontherapie bei Hepatitis D hier als Investigator Initiated Trial publiziert. Ich bin auch Erstautor der 301-Studie hier und dass ich mir das Studiendesign vor langer Zeit ausgedacht habe. Das ist ein anderes Thema.

Also, erster Punkt, Herr Hecken: Wir behandeln hier in Hannover 50, 60 Patienten mit Bulevirtid. Die Patienten sind wirklich sehr adhärent. Sie sind sehr dankbar für die Therapie. Wir haben viele Patienten gesehen, die wirklich eine Verbesserung von diversen klinischen Parametern gezeigt haben, biochemisch, virologisch, aber auch erstaunlicherweise, oder nicht erstaunlicherweise, wie Frau Sandmann gesagt hat, Reduzierung der portalen Hypertension. Das hat in meiner Erfahrung hier dazu geführt, dass wir immer weniger Patienten mit Hepatitis D lebertransplantieren müssen, also ein ähnlicher Effekt, wie wir bei Hepatitis B und Hepatitis C auch sehen konnten.

Jetzt zu dem virologischen Abfall und klinischen Endpunkten: Diese 2-Log-Derivate und kombinierten Endpunkte. Sie können sich vorstellen, in den letzten Jahren wurden wir immer wieder gechallenged von Kollegen, wie relevant das wirklich ist. Die Assoziation von Virusreduktion und niedriger Viruslast mit einem besseren klinischen Verlauf ist mittlerweile in sehr vielen Kohortenstudien bestätigt worden. Das haben wir nach Interferontherapie gesehen. Wir haben das im natürlichen Verlauf gesehen. Gerade letzte Woche wurde beim Europäischen Leberkongress ein Abstrakt aus der Mongolei eingereicht. Das sind auch neue Daten, zweieinhalbtausend Patienten, die in Abhängigkeit von der Viruslast klinische Endpunkte im Langzeitverlauf untersucht haben. Das Gleiche haben wir in einem Verbundprojekt mit sechs europäischen Zentren in Osteuropa gezeigt, und die Assoziation ist eindeutig.

Was ich als Letztes noch betonen möchte, ist: Die Studie, die Frau Sandmann eben gezeigt hat, die wir auch in unserer Stellungnahme eingestellt haben, ist nicht nur, was die portale Drucksenkung angeht, aus meiner Sicht spektakulär, sondern auch alle anderen pathophysiologischen Marker – Makrophagenaktivierung, Zytokine, Inflammation – alles geht in die gleiche Richtung. Lange Rede, kurzer Sinn: Dieser kombinierte Endpunkt Normalisierung Transaminasen plus 2-Log-HDV-RNA ist für mich klinisch hochrelevant und mit einer langfristigen Verbesserung des Outcomes der Hepatitis-Delta-Patienten eindeutig assoziiert.

Ein Allerletztes, auch das haben wir geschrieben: Wir reden von einer Infektionserkrankung der Leber. Wir haben bei der Hepatitis B und C vor 15 Jahren, Herr Hecken, die Diskussion geführt, ob Ausheilung der Hepatitis C ein patientenrelevanter Endpunkt ist. Das haben wir da geführt. Es hat sich jetzt in Deutschland langfristig wirklich gezeigt, wir transplantieren keine Menschen mehr mit Hepatitis C. Wir haben bei der Hepatitis B eine dramatische Risikoreduktion. Es gibt überhaupt keinen pathophysiologischen Grund, dass das nicht auch für die Hepatitis D gelten sollte. Deshalb aus unserer Sicht: Die Therapie der Hepatitis D mit Bulevirtid war für uns wirklich ein Meilenstein, und wir würden das gerne fortsetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wedemeyer. – Ich schaue einmal in Ihre Richtung, Herr Dr. Khaykin. Ergänzungen? – Ja. Bitte schön.

Herr Dr. Khaykin (DAGNÄ): Nur ganz kurz, das haben schon Frau Dr. Sandmann und Herr Professor Wedemeyer gesagt, ich möchte jetzt nicht auf irgendwelche Studienlagen eingehen. Wir sind ganz normale niedergelassene Ärzte und in einer Praxis infektiologisch tätig. Wir haben keine sehr große Evidenz, weil es um relativ wenige Patienten geht. Die Patienten, die wir hier behandeln, sind Menschen mit einer schweren Lebererkrankung, Menschen mit einer Leberzirrhose, die davon profitieren. Ich kann nur aus eigener Erfahrung sagen, dass sich diese Patienten zum einen nie für eine Interferon-Behandlung qualifizieren würden, und zweitens die Patienten, die wir hier behandeln, profitieren auch klinisch davon. Das wäre mit Best-Supportive-Care oder anderen Möglichkeiten grundsätzlich nicht möglich. Die wenigen

Patienten, die wir hier haben, sind auf dieses Medikament angewiesen. Das nur jetzt als Praktiker, ohne auf die Evidenz zu kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Khaykin. – Jetzt habe ich Frau Teupen, Frau Bickel, Frau Hager und Frau Runge auf der Rednerliste. Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Zur Viruslast und virologischen Ansprechen ist schon einiges gesagt worden. Wir nehmen das mit. Wir hätten eine Frage an die Kliniker, aber auch an den pharmazeutischen Unternehmer. Wir haben hier den interessanten Effekt, dass wir bei dem psychischen Summenscore HQLQ-SF36 eine Effektmodifikation haben, und bei Patienten ohne Zirrhose kommt das IQWiG zu einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen oder erheblichen – ich habe das gerade nicht –, jedenfalls sehr hohen Anhaltspunkt, sagt dann aber in der Gesamtschau, da es bei dem HQLQ zu spezifischen Hepatitis-Fragen keine Signifikanz gibt, dass das nicht ausreichen würde. Uns würde interessieren, wie Sie das als pU sehen. Kann man vielleicht auch in der Versorgung irgendetwas daraus ziehen? Das sind schon relevante Ergebnisse. Vielleicht können Sie etwas dazu sagen oder auch, ob das ohne und mit Zirrhose dann eventuell auch logisch ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schacht, bitte.

Herr Dr. Schacht (Gilead Sciences): Wir haben sowohl in dem körperlichen Summenscore als auch in der körperlichen Funktion einen Unterschied für die Patienten gesehen, die noch keine Leberzirrhose gehabt haben. Diesen Unterschied sieht man, wenn man sich die Unterschiede in Bezug auf die kontinuierlichen Endpunkte anschaut. Diese Unterschiede sieht man nicht, wenn man noch einmal eine Dichotomisierung durchführt. Nichtsdestotrotz empfinden wir diese Unterschiede als relevant, und wie die Kliniker vorher schon gesagt haben, ist es gerade bei den Patienten, die noch keine Leberzirrhose haben, sinnvoll, dass diese früher Lebensqualitätsverbesserungen haben als die, die noch keine haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schacht. – Jetzt haben sich Frau Runge von der Deutschen Leberhilfe, Frau Dr. Sandmann und dann Herr Kranz vom IQWiG gemeldet. Frau Runge, bitte.

Frau Runge: Es wurden bereits von Herrn Dr. Welte und den Klinikern die meisten Punkte gesagt, die ich auch hinzuzufügen hätte. Ein Kollege von mir aus der Leberhilfe, der Hepatologe, hat mich sogar aus eigener Initiative angesprochen und gefragt, ob es bald ein Thema zu Bulevirtid gibt, da es, wie bereits erwähnt, die einzige überhaupt verfügbare Therapie ist, die aktuell zugelassen ist. Er meinte dann zu mir, es droht jetzt eine Neubewertung bezüglich des Zusatznutzens, was aus seiner Sicht auf keinen Fall passieren darf, da in Deutschland ungefähr 400 Patienten das Medikament dringend benötigen. 400 hört sich erst einmal nicht viel an, aber erst einmal geht es um die Replikation des Hepatitis-D-Virus, dass es kontinuierlich gehemmt wird und damit der Progress der Erkrankung verlangsamt werden kann. Also, wie gesagt, letztendlich kann ich mich dem anschließen, was bereits gesagt wurde, dass genau diese Patienten dieses Medikament unbedingt benötigen, auch wenn es eine seltene Erkrankung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Runge. – Frau Sandmann, bitte.

Frau Dr. Sandmann (DGVS): Ich gehe noch einmal kurz auf die Frage von Frau Teupen bezüglich der Lebensqualität und den unterschiedlichen Effekten bei den verschiedenen Patientengruppen ein. Eine Ursache ist sicherlich die generell bestehende höhere Krankheitslast bei Patientinnen und Patienten mit bereits bestehender Leberzirrhose, sodass ich mir vorstellen kann, dass sich die Effekte dort wahrscheinlich nicht so stark abzeichnen wie bei Patienten ohne Leberzirrhose. Generell kann man aus klinischer Sicht aber sagen, bei allen Patienten, die wir hier behandeln, und wir sind das größte Zentrum in Deutschland mit über 50 Patientinnen und Patienten, die Bulevirtid bei uns bekommen, gab es in dieser ganzen Kohorte keine einzige Patientin oder keinen einzigen Patienten, der aufgrund von Nebenwirkungen oder Verschlechterung des Befindens mit der Therapie aufhören musste,

sondern durch die Bank weg berichten die Patientinnen und Patienten, dass sie froh sind, diese Therapie zu erhalten. Die sind hochmotiviert und führen diese Therapie bereits seit mehreren Jahren durch, also machen täglich diese subkutanen Injektionen. Das war bisher nie ein Thema, aufgrund dessen die Therapie abbrechen zu müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Sandmann. – Jetzt Herr Professor Wedemeyer, danach Herr Kranz, Frau Bickel und Frau Hager. Herr Wedemeyer, bitte.

Herr Prof. Dr. Wedemeyer (DGVS): Vielleicht kurz zu dieser Frage, welche Items von der Lebensqualität mögen sich wann wie schnell verbessern? Wir haben hier primär nach 48 Wochen, das ist auch publiziert. Im Langzeitverlauf zeigen sich auch je nach Item im SF-36 weitere Verbesserungen, und – das ist mir wichtig – im Real-World-Setting konnten wir das auch zeigen. Wir haben zum Beispiel eine kleine Arbeit aus Deutschland, 96 Wochen publiziert, wo auch eine kontinuierliche Verbesserung gerade in den physischen Scores immer weiter gezeigt wurde, sodass es den Patienten wirklich besser geht. Das ist in den Studien bestätigt, aber auch in Real-World-Daten, die wir aus Deutschland unter anderem aus unserem Zentrum publiziert haben, nach zwei Jahren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wedemeyer. – Herr Kranz vom IQWiG, bitte.

Herr Dr. Kranz: Ich würde gerne noch etwas zu dem Surrogat-Endpunkt sagen. Wir sehen hier im vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund der langen Zeiträume bis zum Eintreten der eigentlich unmittelbar patientenrelevanten Ereignisse auch den Bedarf an validen Surrogat-Endpunkten. Auf der Basis der aktuellen Evidenzlage ist aus unserer Sicht jedoch nicht sichergestellt, dass sich die beobachteten Effekte in dem vom pU verwendeten Surrogat-Endpunkt zum virologischen und biochemischen Ansprechen in Effekte in patientenrelevanten Endpunkten übersetzen. Das haben wir in der Dossierbewertung unter Berücksichtigung der vom pU vorgelegten Daten beschrieben.

Wir verstehen natürlich, dass es bei seltenen Erkrankungen besondere Herausforderungen gibt, die für eine Surrogat-Validierung notwendige Forschung durchzuführen. Allerdings kann die Lösung dieses Problems nicht darin bestehen, bei seltenen Erkrankungen schlicht andere Maßstäbe anzulegen. Dafür gibt es keine Rationale, und damit tun wir den Patientinnen und Patienten letztendlich keinen Gefallen. Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen haben denselben Anspruch auf Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln, und diese Arzneimittel sollten daher auch denselben Bewertungsmaßstäben unterliegen. So steht das bereits in der Orphan-Drug-Regulation aus dem Jahr 2000. – Das vielleicht noch einmal zur Einordnung.

Bulevirtid ist in Deutschland seit ungefähr fünf Jahren verfügbar. Daher meine Frage an den pU: Welche Evidenz haben Sie als pU seit der Zulassung generiert, um die Validität des Surrogat-Endpunkts unter einer Therapie mit Bulevirtid nachzuweisen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Schacht, bitte.

Herr Dr. Schacht (Gilead Sciences): Zu dem Punkt der Surrogat-Validierung: Wir haben das Methodenpapier des IQWiG jetzt seit ungefähr 15 Jahren, seitdem das eingeführt wurde. 13 Mal wurde versucht, die Surrogat-Parametrisierung und die hohe Hürde, die das IQWiG setzt, zu überspringen. In der Regel war dies in sehr großen Indikationen, wie COPD oder bestimmten Onkopublikationen, und nie wurde es geschafft. Nie. Nicht einmal. Von daher kann man nicht erwarten, dass wir in einer kleinen Indikation, wie wir sie hier haben, mit nur sehr wenigen Patienten, so viele Publikationen, so viele Studien erzeugen können, sodass wir dann insgesamt ausreichend Datenmaterial haben, um eine Metaanalyse zu machen, über viele Medikamente und viele Studien, um genau das nachzuweisen. Wir haben nur ein Medikament, das Bulevirtid. Von daher ist es meiner Meinung nach als Statistiker ziemlich aussichtslos, so eine Surrogat-Parametrisierung, Surrogat-Validierung überhaupt zu erreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schacht. – Ergänzend dazu Herr Welte und Frau Gündogdu vom pharmazeutischen Unternehmer. Herr Welte, bitte.

Herr Dr. Welte (Gilead Sciences): Ich möchte noch etwas zum Thema Anerkennung der Viruslast als patientenrelevanter Endpunkt bei der HIV ergänzen und da zur Surrogat-Validierung. Auch für die HIV-Infektion existiert keine formale Surrogatparameter-Validierung der Viruslast entsprechend der sehr hohen IQWiG-Vorgaben und das, obwohl wir es hier mit einer wirklich, ja, Pandemie weltweit zu tun haben und es unfassbar viele Produkte und auch Zulassungen und Studien gibt.

Zweitens. Studienergebnisse zeigen, dass die Kombination der beiden Parameter Viruslast und immunologischer Status die Krankheitsprogression bei der HIV-Infektion deutlich besser vorhersagen als die Viruslast alleine. Deshalb wird für die Bestimmung der HIV-Therapie neben der Viruslast auch der immunologische Status, das heißt die Zahl der CD4-Zellen erhoben. So empfiehlt die aktuelle deutsch-österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion Folgendes: Die Einleitung einer antiretroviralen Therapie kann verzögert werden bei Menschen mit HIV und asymptomatischer HIV-Infektion ohne beeinträchtigten Immunstatus. Sprich: wir haben es auch in der HIV nicht mit schwarz-weiß zu tun. Trotzdem wird es in der HIV als patientenrelevant anerkannt und das, obwohl wir es dort mit einer ganz anderen und viel größeren Indikation zu tun haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Welte. – Frau Dr. Gündogdu, bitte.

Frau Dr. Gündogdu (Gilead Sciences): Ergänzend dazu ist wirklich zu sagen, dass Gilead zusätzliche Daten aus der Langzeitverlängerung der MYR-Studien ausgewertet und zusätzlich Real-World-Daten generiert hat. Diese zeigen, dass sich die anhaltende HDV-RNA-Reduktion sowie die ALT-Normalisierung und Verbesserungen in der Lebensqualität weiterhin zeigen und sogar teilweise verstärken, was wir wirklich als Hinweis auf den klinischen Nutzen interpretieren und dies auch zeigen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Gündogdu. – Herr Professor Wedemeyer, bitte.

Herr Prof. Dr. Wedemeyer (DGVS): Herr Kranz, vielen Dank für die Frage. Ich glaube, die ist extrem wichtig, dass wir bei seltenen Erkrankungen keine anderen Standards anwenden müssen. Wenn wir hier Patientinnen und Patienten behandeln, dann ist es uns ein absolutes Anliegen, da auf ganz sicherem Grund zu sein. Was ich Ihnen aber sagen kann, ist: Diese Validierung haben wir mit unserer eigenen Erfahrung die letzten fünf Jahre bei uns gemacht. Aber es gibt mittlerweile Kohorten aus Italien, aus Rumänien, aus Griechenland, aus Frankreich, jetzt auch aus Spanien, und alle gehen in die gleiche Richtung. Also wenn man sonst so Sensitivitätsanalyse macht, ob es irgendwie so groß rauscht, alles geht absolut in die gleiche Richtung.

Es gab schon die Versuche von retrospektivem Matching, was wir alle jetzt auch tun. Die erste Arbeit war aus Italien vor anderthalb Jahren schon, die haben wir auch in unserer Stellungnahme zitiert, dass die Inzidenz von Ereignissen schon deutlich zurückgeht. Wenn Sie sich erinnern, ich weiß nicht, inwiefern vor zehn Jahren die Hepatitis B- und C-Diskussionen waren. Der erste Parameter, der weniger wird, ist Dekompensation und Infektionen. Der Endpunkt HCC braucht etwas. Das ist schlechter. Genauso ist es bei unseren eigenen Patienten. Lisa, ich glaube, wir hatten vier HCCs in den letzten vier Jahren, vier oder fünf HCCs. Wir haben aber fast keine Dekompensation mehr.

Deshalb möchte ich diese, finde ich, wirklich bahnbrechende Arbeit von Frau Sandmann, die Erstautorin ist, zu dieser portalen Hypertension betonen, weil für jede Lebererkrankung gilt, dass die Senkung des portalvenösen Drucks langfristig Events verhindert. Dass man das jetzt schon zeigen konnte, ist aus meiner Sicht das Beste überhaupt, was man machen kann, und das mit dem Endpunkt, auch kombinierter Endpunkt, jetzt nicht nur komplett negativ oder

komplett normale Transaminasen. Das hat mich wirklich davon überzeugt, und das führt dazu, dass ich meine Patienten definitiv weiterbehandeln werde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wedemeyer. – Jetzt gehe ich zurück zu Herrn Kranz. Nachfrage oder ist jetzt hinreichend über diese Problematik diskutiert worden, Herr Kranz?

Herr Dr. Kranz: Ich würde nur gerne kurz kommentieren und gerade an die Kliniker lobend erwähnen, dass ich auch finde, dass in der Hepatitis D nach der Zulassung tatsächlich eine gute wissensgenerierende Versorgung stattgefunden hat, unter anderem auch die Arbeit von Frau Sandmann. Was mich ein wenig wundert, ist, dass im Dossier des Herstellers genau diese sehr starke Risikoreduktion, die in diesen Arbeiten, wie Sie sagen, gezeigt werden konnte, nicht so aufgearbeitet wurde, dass man hier zu dem Schluss kommt, dass wir eine vergleichbare Situation wie bei Hepatitis C oder bei HIV haben. Ich glaube, hier gibt es doch noch einen deutlichen Unterschied zwischen diesen Indikationen.

Zum pU: Sie haben selbst gesagt, die Surrogat-Validierung im klassischen Sinne, der Goldstandard, ist sehr schwierig. Das haben wir bei der Hepatitis C nicht, das haben wir bei HIV auch nicht. Aber es gibt die alternativen Wege ganz klar darzulegen, auch in Beobachtungsstudien, dass eine dramatische Reduktion des Risikos für patientenrelevante Endpunkte eintritt, wenn ein solcher Surrogat-Endpunkt erreicht wird. Diese Daten haben wir zum Zeitpunkt jetzt in der Form noch nicht vorliegen, um hier zu demselben Schluss zu kommen, wie wir es bei der Hepatitis C oder auch bei HIV getan haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, wobei ich mich auch, Herr Wedemeyer hat es mehrfach angesprochen, an die munteren Diskussionen im Zusammenhang mit Sofosbuvir versus Interferon erinnere. Das war damals auch richtig schön heftig. Aber gut, Herr Welte noch einmal kurz zu dem Thema, und dann würde ich Frau Bickel und Frau Hager das Wort geben. Herr Kobza hat noch eine Frage zur Patientenzahl.

Herr Dr. Welte (Gilead Sciences): Ich wollte noch auf die zweite Frage von Herrn Kranz vom IQWiG eingehen, und zwar hinsichtlich der Studien, welche Studien wir geplant, was wir gemacht haben. Ich denke, für ein Orphan Drug, also für eine Orphan Disease, haben wir eine richtig gute Evidenz generieren können. Wir haben zwei Phase-II-Studien, wir haben eine Phase-III-Studie. Die Phase-III-Studie lief 240 Wochen, wenn Sie die Nachbeobachtungsphase mitnehmen. Das ist ein Wort, wenn Sie das mit anderen seltenen Erkrankungen vergleichen.

Herr Professor Hecken, Sie haben das hier dauernd: Oftmals haben wir da einarmige Studien, und dann freut man sich, wenn einmal ein zweiter Arm irgendwo noch dazukommt. Hier haben wir wirklich eine konfirmatorische Phase-III-Studie mit guten Patientenzahlen, bei denen man wirklich gute Effekte zeigen konnte. Was wir hier haben mit diesen drastischen Effekten auf sowohl den primären Endpunkt – – Ich meine, wir haben einen drastischen Effekt hinsichtlich des kombinierten Ansprechens von 22 ist das relative Risiko. Das sieht man sehr selten. Wir haben für das virologische Ansprechen alleine einen drastischen Effekt von 18,7. Das ist auch ein Wort, Herr Kranz, das wissen Sie auch. So etwas sieht man nicht oft. Wie oft sehen Sie ein relatives Risiko von über 18 bis hin zu 22? Das ist wirklich bedeutsam.

Natürlich kann man sagen, aus reiner Evidenzsicht wäre es schön, wenn wir nicht nur 48 Wochen beobachtet, also die vergleichende Situation gehabt hätten. Aber das wäre gegenüber den Patienten einfach unfassbar unfair gewesen. Wenn Sie sehen, das Produkt wirkt, dann können Sie nicht sagen, ich lasse jetzt den Patienten einfach mal drei Jahre auf dem nicht wirksamen Best-Supportive-Care sitzen und schaue mir an, wie sich die Leberzirrhose entwickelt. Das ist immer unser Problem. Ich weiß, dass das niemand hier möchte. Aber das ist immer die Problematik zwischen: Was bräuchte man für die Evidenz, um die beste Evidenz zu generieren, und was ist aus ethischen Gründen notwendig? Was kann man machen und was nicht? Ich denke, da hat man mit der MYR301 wirklich einen sehr guten Weg gefunden, wo man beides unter einen Hut gebracht hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Welte. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich würde gerne noch einmal nachfragen, Frau Dr. Sandmann. Sie haben gesagt, Sie haben diese Publikation nach der Stellungnahme veröffentlicht. Ist diese Form der Surrogat-Validierung im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt worden –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein.

Frau Bickel: – bzw. ist es vom pU aufbereitet worden?

Frau Bickel: Nein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein.

Frau Dr. Sandmann (DGVS): Die ist am 17. Oktober veröffentlicht worden bei JHEP Reports. Daher denke ich, dass es für den pU nicht möglich war, das zu berücksichtigen. Wir haben die relevante Publikation in unserer Stellungnahme berücksichtigt.

Frau Bickel: Vielen Dank, jetzt ist es mir klarer geworden. Darf ich noch eine weitere Frage stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne, Frau Bickel.

Frau Bickel: Das ist immer vergesellschaftet mit einer Hepatitis-B-Infektion. Viele Patienten mit einer Hepatitis B-Infektion bekommen antivirale Medikamente. Interferon, glaube ich, ist eher untergeordnet, aber antivirale Medikamente. Wie ist das? Ist dann trotzdem eine – also die dann die Virusreplikation unterstützt, das Hepatitis B-Virus – ist dann nach wie vor eine Hepatitis D-Koinfektion möglich, wenn man eine antivirale Medikation gegen Hepatitis B bekommt, weil es eigentlich das B-Virus braucht, um sich vermehren zu können, das Delta-Virus?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Sandmann hat sich dazu als erste gemeldet. Bitte schön.

Frau Dr. Sandmann (DGVS): Dazu kann ich gern etwas sagen. Die Hepatitis B-Medikamente – es sind in erster Linie Nukleosid- und Nukleotid-Analoga, die wir heutzutage einsetzen – haben keinen Effekt auf die Replikation des HDV, des Hepatitis D-Virus. Was HDV braucht, um infektiös zu sein, ist das Hüllprotein vom HBV-Virus, HBS-Antigen. Das wird bei einer HBV-Infektion im Überschuss produziert. Auf das HBS-Antigen haben die NUCs, die wir einsetzen, in der Regel keinen Effekt. Es kann über viele Jahre einen Effekt auf HBS-Antigen geben. Da gibt es Modellierungen, die sagen, wenn man 57 Jahre therapiert hat, dann ist vielleicht das HBS-Antigen weg. Aber das ist irrelevant für die HBV-Infektion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann ist man tot. Das war jetzt keine evidenzbasierte Aussage. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Es ist aber auch richtig, dass ich mit Bulevirtid keine Eradikation des Hepatitis D-Virus erreichen kann. Ich kann wie bei der B-Infektion quasi das Ansprechen steuern, aber nicht eine Eradikation wie bei der Hepatitis C. Ist das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Sandmann, bitte.

Frau Dr. Sandmann (DGVS): Ja, genau. Das ist richtig. Es gibt aber Hinweise, dass es auch Patienten gibt, die nach langer Bulevirtid-Behandlung ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen können. Das ist noch Teil der Phase-III-Studie, dass Patientinnen und Patienten nach drei Jahren aufhören. Da gibt es einen Anteil, der nicht wieder beginnt zu replizieren, sodass da doch auch immunologische Effekte bewirkt werden. Aber prinzipiell verhindert ist die Reinfektion von bisher nicht infizierten Zellen.

Herr Prof. Dr. Wedemeyer (DGVS): Sorry, dauerhaft für Hepatitis D, es ist wieder B und D, also dass dann das Delta-Virus nicht wiederkommt. Aber das B-Virus bekommt man mit Bulevirtid alleine nicht weg. Das ist das Verrückte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Sandmann und Herr Professor Wedemeyer. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hager vom GKV-SV, bitte.

Frau Hager: Ich habe auch eine Frage zur Hepatitis B-Infektion, also zur zugrunde liegenden Infektion: Wann ist diese behandlungsbedürftig und wann nicht? Bulevirtid kann entweder in Monotherapie oder in Kombination mit den Nukleosid- oder Nukleotid-Analoga eingesetzt werden. Das ist die eine Frage. Die andere Frage zur Behandlung des Hepatitis D-Virus, welchen Stellenwert da das Peginterferon alfa-2a hat: Anfang 2021 hatten wir die mündliche Anhörung zu dem Orphan-Verfahren. Damals wurde darauf hingewiesen, dass alle damit gerechnet haben, dass es Ende 2022 nicht mehr zur Verfügung sein wird und nur noch Restbestände abverkauft würden zum damaligen Zeitpunkt. Nun steht es doch weiterhin zur Verfügung. Das wurde hier auch schon erwähnt. Welchen Stellenwert hat das in der Versorgung? Wann wird auf das eine und wann auf das andere eingestellt, also wann auf Peginterferon und wann auf Bulevirtid?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Sandmann, bitte schön.

Frau Dr. Sandmann (DGVS): Ja, zum ersten Teil der Frage: Ich war jetzt nur auf Interferon gedanklich schon fokussiert. Den ersten Teil habe ich jetzt nicht mehr so ganz auf dem Schirm.

Herr Prof. Dr. Wedemeyer (DGVS): Dann gehe ich kurz rein: Wann NUCs? Wann Kombinationen usw.?

Frau Dr. Sandmann (DGVS): Ach ja, stimmt.

Herr Prof. Dr. Wedemeyer (DGVS): Also für Sie, Frau Hager: In der Zulassungsstudie hatten 60 Prozent der Patienten gleichzeitig eine NUC-Therapie, 40 Prozent nicht. Das heißt, man kann Bulevirtid für die Delta auch alleine einsetzen. Ansonsten ist Frau Sandmann Erstautorin der Leitlinie. Wir sagen, die D-koinfizierten Patienten sollen gegenüber der B genauso behandelt werden, wie es in der B-Leitlinie allein wäre. Also sprich: Wenn die B-Viruslast hoch ist und dort eine signifikante Replikation vorliegt, dann würde man die NUCs einsetzen. Bei uns, ganz ehrlich, im Alltag, ich glaube, 90 Prozent unserer Patienten bekommen gleich die NUC. – Jetzt du zu Interferon.

Frau Dr. Sandmann (DGVS): Ja, tatsächlich auch, weil es zusätzlich die Empfehlung gibt, dass wenn eine fortgeschrittene Leberfibrose oder Leberzirrhose besteht, die Höhe der HBV-Viruslast irrelevant ist, auch wenn das nur ganz niedrig nachweisbar ist, dann ist das auch eine Indikation für NUC-Therapie, genauso, dass die meisten tatsächlich NUCs bekommen.

Jetzt zum Interferon: Dazu kann ich aus eigener Erfahrung sagen, obwohl ich primär Patientinnen und Patienten mit Virus-Hepatitis behandle, habe ich in meinem ganzen Leben noch niemanden mit Interferon-Monotherapie behandelt, auch keinen Patienten mit einer HDV-Infektion, einfach weil es, was die Nebenwirkungen angeht, ein Riesenunterschied zum Bulevirtid ist. Die meisten Patientinnen und Patienten entscheiden sich, wenn man sich die beiden Substanzen vorstellt, nicht für das Interferon, wenn sie überhaupt in der Lage wären, dieses Medikament zu bekommen, weil es auch hinsichtlich der Kontraindikationen große Unterschiede gibt. Interferon ist kontraindiziert bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose. Es kann zu Blutbildveränderungen kommen. Da sind gerade die Thrombozyten relevant – –

(Tonausfall)

die oft eigentlich gar nicht die Möglichkeit haben, die Patienten mit Interferon zu behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hager, Nachfrage?

Frau Hager: Ja, vielleicht eine Rückfrage an Sie, Frau Dr. Sandmann, weil Sie die Leitlinie mitgeschrieben haben: In der Leitlinie spielt das Peginterferon aber eine andere Rolle. Oder die Empfehlung ist so, dass es schon auch eingesetzt wird. Wie erklären Sie sich diese Diskrepanz oder auch die Empfehlung in der Leitlinie?

Frau Dr. Sandmann (DGVS): In der Leitlinie steht, dass Vor- und Nachteile der beiden Substanzen gegeneinander abgewogen werden sollen und dass mit dem Patienten ein Informed Consent getroffen werden soll. Es wird bewusst kein Ranking der Substanzen vorgenommen. Es war allerdings ein großes Thema, gerade auch mit dem Patientenvertreter, der prinzipiell sogar gesagt hat, wir sollten das anders ranken und Interferon aus Patientenperspektive eher gar nicht empfehlen. Aber man kann sagen, dass man im Gegensatz zum Bulevirtid eine begrenzte Therapiedauer mit einem Jahr hat. Das ist sozusagen der Vorteil, und das kann vielleicht für manche Patientinnen und Patienten attraktiv sein, sodass es nicht richtig wäre, die Therapie komplett vorzuenthalten. Aber es ist wichtig, und das steht auch so in der Leitlinie, dass eine gemeinsame Entscheidungsfindung stattfinden soll und dass es nicht so ist, dass wir aus ärztlicher Sicht sagen, dass das Interferon da überlegen ist oder einen höheren Stellenwert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Sandmann. – Ich habe noch eine Wortmeldung von Herrn Khaykin. Das IQWiG fällt wegen Feueralarms aus. Herr Khaykin bitte.

Herr Dr. Khaykin (DAGNÄ): Eine kurze Ergänzung zur Frage Interferon: Die Patienten, die Bulevirtid bekommen, sind meist schwerkranke Patienten, wie Frau Sandmann gesagt hat, mit einer Leberzirrhose. Bei meinen Patienten kommt bei keinem Interferon überhaupt infrage, allein wegen der Kontraindikation. Das wäre quasi schon Off-Label, weil allein die Thrombozytenzahl bei diesen Patienten so niedrig ist, dass ich bei denen Interferon nicht einsetzen kann. Ich glaube, dass wir es hier nicht vermischen, prinzipiell eine Möglichkeit, Patienten mit Delta-Infektion mit Interferon zu behandeln, und den Patienten, die eine Bulevirtid-Therapie bekommen, die eine schwere Lebererkrankung haben, und den Patienten, die eine Koinfektion haben mit Delta-Infektion und diese schwere Lebererkrankung haben. Bei denen ist es nicht machbar, mit Interferon zu behandeln. Das heißt, für die Patienten, die bei mir zum Beispiel aus welchem Grund auch immer Bulevirtid nicht bekommen könnten, gibt es gar keine Option. Ich kann die nicht mit Interferon behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hager, bitte.

Frau Hager: Vielen Dank. Das beantwortet meine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? – Das IQWiG ist weg. Herr Kobza wollte noch etwas zu den Patientenzahlen fragen, das hat sich aber erledigt. Es gibt keine weiteren Fragen. Dann gebe ich Herrn Welte das Wort zur Zusammenfassung.

Herr Dr. Welte (Gilead Sciences): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die ausgezeichnete Diskussion. Bulevirtid ist das einzige zugelassene Medikament für die HDV-Infektion, und es ist entscheidend für die medizinische Versorgungssicherheit der HDV-Patienten. Derzeit erhalten 750 Patienten in Deutschland Bulevirtid. Die klinische Patientenrelevanz wurde in der Diskussion bestätigt. Die guten Neuigkeiten von Frau Dr. Sandmann zur portalen Hypertension erfreuen uns und die Patienten sicherlich sehr. Dafür noch einmal ein ganz herzliches Dankeschön.

Aus unserer Sicht ist die Patientenrelevanz der Viruslast wie auch der präsentierten Lebensqualitätsdaten gegeben. Die Reduktion der Viruslast hat einen positiven qualitativen Effekt auf die Krankheitsprogression analog zur HIV-Infektion. Deshalb ist die 18,7-fach höhere Wahrscheinlichkeit des virologischen Ansprechens unter Bulevirtid wirklich eine exzellente Nachricht für die HDV-Patienten, vor allem vor dem Hintergrund des guten Sicherheitsprofils. Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Welte. Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an die klinischen Experten. Wir werden das sehr intensiv zu

diskutieren haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche denen, die uns verlassen, einen schönen Resttag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13:10 Uh

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**3. Gilead Sciences GmbH Studie MYR301 – Hauptergebnisse der Nachbeobachtungsphase,
Finaler Datenschnitt Woche 240**

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2025-B-186-z Bulevirtid

Stand: August 2025

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

**Bulevirtid
[Chronische Hepatitis D]**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Es sind außer Bulevirtid keine Arzneimittel im Anwendungsgebiet zugelassen.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Bulevirtid (Orphan-Bewertung): Beschluss vom 18.02.2021
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Bulevirtid J05AX28 Hepcludex	Zugelassenes Anwendungsgebiet: 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.
	<i>Es sind keine weiteren Arzneimittel im Anwendungsgebiet zugelassen.</i>

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen, SmPC, Stand 07/2025

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Vorgang: 2025-B-186-z (Beratung nach § 35a SGB V)
Bulevirtid**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 16. Juli 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	20
Referenzen	22

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DELBI	Deutsches Leitlinien-Bewertungsinstrument
ECRI	Emergency Care Research Institute
EK	Expertenkonsens
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDV	Hepatitis-D-Virus
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NA	Nukleos(t)idanaloga
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PEG-INF	Pegyliertes Interferon alfa-2a
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RNA	Ribonukleinsäure
RoB	Risk of Bias
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TDF	Tenofovir disoproxil fumarat
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

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.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Hepatitis-Delta-Virus durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 07.07.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 88 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine geeigneten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine geeigneten systematischen Reviews identifiziert.

3.3 Leitlinien

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2021 [4,5]

Publiziert bei AWMF: AWMF-Register-Nr. 021-11

S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion

Zielsetzung/Fragestellung

Die Etablierung von Standards in der Prophylaxe, Diagnostik und Therapie von Hepatitis-B-Virusinfektionen, die die rationalen und evidenzbasierten Handlungsmöglichkeiten für behandelnde Ärzte vorstellen, zählen zu den Zielen der Leitlinienaktualisierung. Die Leitlinie richtet sich sowohl an Kinder und Jugendliche als auch an Erwachsene mit einer Hepatitis-B-Virusinfektion sowie Patienten mit Hepatitis-Delta-Koinfektion.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Erstveröffentlichung: 2004; Überarbeitung von: Juni 2021.

- Repräsentatives Gremium mit Patientenvertretung: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft teilweise zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- Auf der Basis einer Vorabrecherche wurden innerhalb der Arbeitsgruppen die Empfehlungen priorisiert, die aufgrund neuer Erkenntnisse überarbeitet werden mussten. Für diese Empfehlungen erfolgte eine systematische Leitlinienrecherche [...] in PubMed und deutschsprachige Leitlinien auf der AWMF-Website.
- Empfehlungen, die für eine Leitlinienadaptation geeignet schienen, wurden in einer Leitliniensynopse zusammengefasst und die Empfehlungen sowie der Empfehlungsgrad übernommen, wenn eine Verknüpfung zur Primärliteratur hinterlegt war (Anhang II). Die Empfehlungen sind im Text mit LA (Leitlinienadaptation) markiert.
 - Einschlusskriterien für Leitlinien:
 - Anwendbarkeit auf die kaukasische Bevölkerung

- Sprache deutsch oder englisch
- Erscheinungsjahr: neuer als 2010
- DELBI Bewertung > 0,5 in Domäne 3
- Für neue oder geänderte Empfehlungen, für die eine Leitlinienadaptation nicht durchgeführt werden konnte, wurden De-novo-Recherchen in PubMed durchgeführt.
 - Einschlusskriterien für De-novo-Recherche:
 - Studienart: Metaanalyse, Randomized Controlled Trial,
 - Multicenter Study, wobei Metaanalysen bevorzugt wurden
 - Sprache: Englisch
 - Zeitraum: 2010 bis aktuell
- Wurde weder eine Leitlinienrecherche noch eine De-novo-Recherche durchgeführt, sind die Empfehlungen als Expertenkonsens gekennzeichnet.

LoE

► Tab.2 Evidenzklassifizierung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2009.

Klasse	Therapie	Diagnostik	Prognose
1a	Systematische Übersicht (SR)* von randomisierten, klinischen Studien (RCTs)	SR* von diagnostischen Klasse-1-Studien; CDR# von Klasse-1b-Studien aus verschiedenen Zentren	SR* von Inzeptionskohortenstudien; CDR#, validiert in verschiedenen Populationen
1b	Einzelne RCTs	Validierungskohortenstudie mit gutem Referenzstandard oder CDR getestet in einem Zentrum	Inzeptionskohortenstudie mit ≥ 80 % Follow-up; CDR#, validiert in einer Population
1c	Alles oder nichts	Absolute SpPins und SnNouts*	Alles-oder-nichts-Fallserien
2a	SR* von Kohortenstudien	SR* von diagnostischen Klasse-2-Studien	SR* von retrospektiven Kohortenstudien oder Placebo-Gruppen in RCTs
2b	Einzelne Kohortenstudie oder RCTs minderer Qualität	explorative Kohortenstudien mit gutem Referenzstandard; CDR# nach Ableitung oder validiert nur an Teilgruppen oder Datenbanken	Retrospektive Kohortenstudie oder Follow-up der Placebo-Gruppe in einem RCT; CDR# nach Ableitung oder validiert an Teilgruppen
2c	Outcome-Studien, ökologische Studien		Outcomes-Research-Studien
3a	SR* von Fall-Kontrollstudien	SR* von Klasse-3-Studien	
3b	Einzelne Fall-Kontrollstudie	Nicht konsekutive Studie oder ohne konsistent angewandten Referenzstandard	
4	(Fallserien oder) Kohorten-/Fall-Kontrollstudien minderer Qualität	Fall-Kontrollstudien, schlechter oder nicht unabhängiger Referenzstandard	Fallserien oder prognostische Kohortenstudien mäßiger Qualität
5	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschung oder Definitionen	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschung oder Definitionen	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz, oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschung oder Definitionen

* Systematisches Review mit Homogenität.

Clinical Decision Rule (Algorithmen oder Punktesysteme, die helfen, eine Prognose oder diagnostische Kategorie abzuschätzen).

* SpPins haben eine so hohe Spezifität, dass sie die definitive Diagnose stellen; SnNouts haben eine so hohe Sensitivität, dass ein negatives Ergebnis die Diagnose ausschließt.

GoR

► **Tab. 3** Schema zur Graduierung von Empfehlungen.

Empfehlungsgrad (nur S3)	Beschreibung	Syntax
A	starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	offen	kann

Negative Empfehlungen werden entsprechend formuliert.

► **Tab. 4** Einteilung der Konsensusstärke.

Konsens	% Zustimmung
Starker Konsens	> 95
Konsens	> 75–95
Mehrheitliche Zustimmung	> 50–75
Kein Konsens	< 50

Sonstige methodische Hinweise

- Die Gültigkeit wird auf 5 Jahre geschätzt (2026). Die Überarbeitung wird durch den Leitlinienbeauftragten der DGVS initiiert werden.

Empfehlungen:

4.11 Wie ist das Management von Patienten, die ein Organ eines HBsAg-positiven Spenders erhalten?

EMPFEHLUNG 4.11.5

Patienten mit einer Hepatitis-Delta-Virusinfektion sollten keine HBsAg-positive Spenderleber erhalten [EK].

Konsens: 97,8 % (Delphi-Runde)

Neu 2020

Hintergrund:

Bei Patienten mit einer Hepatitis Delta sollten keine HBsAg-positiven Spenderlebern verwendet werden. Ein Rezidiv der Hepatitis Delta ist wahrscheinlich und trat in einer kleinen Fallserie in beiden HDV-infizierten Patienten auf, die ein HBsAg-positives Organ erhielten. [294]

Management der relevanten HBV-Koinfektionen

6.1 Bei welchen Patienten mit HBV/HDV-Infektion soll eine Therapie durchgeführt werden?

Wie soll die antivirale Therapie durchgeführt werden?

EMPFEHLUNG 6.1.1

Der Einsatz von pegyliertem Interferon alfa (PEG-IFN) soll bei allen Patienten mit chronischer HBV/HDV-Koinfektion und einer kompensierten Lebererkrankung geprüft werden [2, A].

Konsens: 100 % (Konsensuskonferenz)

Geprüft 2020

EMPFEHLUNG 6.1.2

Die Therapiedauer mit PEG-IFN sollte mindestens 48 Wochen betragen [2, B]. Eine Therapieverlängerung kann bei einem Abfall des HBsAg und guter Verträglichkeit mit dem Ziel eines HBsAg-Verlustes erwogen werden [EK].

Konsens: 97,8 % (Konsensuskonferenz)

Modifiziert 2020

Evidenztabelle siehe Leitlinienreport Anhang III

Hintergrund:

Eine chronische HDV-Infektion ist im Vergleich zu Patienten, die nur mit HBV infiziert sind, mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose verbunden. Dies wurde in Kohortenanalysen aus den 1980er- und 1990er-Jahren gezeigt und kürzlich in mehreren systematischen Übersichten bestätigt (Evidenz 2a) [328–331].

Etwa 20 % aller Leberzirrhosen bei HBsAg-positiven Patienten sind auf eine HDV-Koinfektion zurückzuführen. [331] Das relative Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose war in einer Metaanalyse für Anti-HDV-positive Patienten 3,84-fach höher als bei HBV-Monoinfizierten (95 %-KI, 1,79–8,24) [330].

Die HDV-Infektion ist zudem ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms. Eine Metanalyse zeigte ein relatives HCC-Risiko bei mit HBV/HDV koinfizierten Patienten von 1,3. Ein besonders hohes HCC-Risiko besteht für HBV/HDV/HIV-infizierte Patienten (OR 7,1). Insgesamt lies sich das erhöhte HCC-Risiko allerdings nur für asiatische Patientenkohorten nachweisen (Evidenz 2a) [332].

Die 5-Jahres-Mortalität ist bei Patienten mit chronischer Hepatitis B/D gegenüber Patienten mit alleiniger Hepatitis B ungefähr verdoppelt (Evidenz 2b) [328, 329].

Unter den 8 bekannten HDV-Genotypen [333] scheint der in Deutschland vorherrschende HDV-Genotyp 1 mit einem schlechten Überleben bei chronischer Infektion assoziiert zu sein. [334] Bei Einwanderern aus Westafrika findet sich dagegen häufig der HDV-Genotyp 5, der mit einem besseren Ansprechen auf eine antivirale Therapie mit pegyliertem Interferon alfa vergesellschaftet zu sein scheint (Evidenz 3b) [335, 336].

Pegyliertes Interferon alfa (PEG-IFN) ist zur Therapie der Hepatitis B zugelassen und hat auch eine Wirkung gegen HDV. [337] Unter einer Interferon-alfa-Therapie (Standard Interferon oder PEG-IFN) zeigen sich HDV-RNA-Suppressionen von bis zu 47 %. Die höchsten Ansprechraten sind in kleineren Kohortenstudien dokumentiert.

In den 2 großen kontrollierten, prospektiven HIDIT-Studien betrug die Ansprechrate zum Therapieende 23–48 %, und 24 Wochen nach Therapieende wiesen nur etwa 25 % der Patienten eine negative HDV-RNA auf (Evidenz 1b) [338, 339].

Im weiteren Langzeitverlauf hatten allerdings ca. 50 % der untersuchten Patienten einen späten HDV-RNA Relapse (Evidenz 2b) [340].

Eine erfolgreiche Therapie mit Interferon alfa ist mit einem günstigeren Langzeitverlauf assoziiert. Das Risiko, klinische Komplikationen einer Leberzirrhose zu entwickeln, war bei Patienten, die mit pegyliertem Interferon alfa behandelt wurden, in Kohorten in Ankara [341], Hannover [342], Frankreich [336] und Schweden [343] geringer. Ein negatives Testergebnis für HDV-RNA war mit einem günstigeren klinischen Verlauf assoziiert (Evidenz 2b).

Wenn zusätzlich zur negativen HDV-RNA ein HBsAg-Verlust erreicht wurde, konnte ein sehr günstiger Langzeitverlauf beobachtet werden [342, 344].

Die Frage, ob ein relativer HDV-RNA-Abfall bei noch nachweisbarer HDV-RNA (zum Beispiel um das 100-fache (2 Log-Stufen)) bereits die Prognose verbessert, wird kontrovers diskutiert [345].

Nukleosidanaloga und Nukleotidanaloga zur Behandlung der chronischen Hepatitis B haben keine direkte antivirale Wirksamkeit gegen HDV (Evidenz 1b). [338] Ein möglicher Nutzen der NA-Therapie bei der HBV/HDV-Koinfektion wird unter 6.1.3 diskutiert.

Die Bedeutung neuer antiviraler Therapien gegen HDV, die sich in klinischer Entwicklung befinden, wird derzeit in Phase-2- und Phase-3-Studien untersucht [100]. Der Prenylierungsinhibitor Lonafarnib wird als Monotherapie über 48 Wochen und in Kombination mit PEG-Interferon alfa-2a untersucht. Der HBV-Eintrittshemmer Bulevirtid wird in 2 verschiedenen Dosen (2mg und 10mg s. c. täglich) über 2 und 3 Jahre getestet. Eine vorläufige Zulassung von Bulevirtid ist im Juli 2020 für Hepatitis-D-Patienten mit kompensierter Lebererkrankung durch die EMA erfolgt. Fallberichte zur Therapie mit Bulevirtid zeigen eine Verbesserung der ALT auch bei Patienten mit Leberzirrhose (Evidenz 4) [346].

Für den Einsatz von Bulevirtid bei Patienten mit chronischer Hepatitis B/D wird zeitnah ein Addendum erstellt.

Anmerkung: Die Herstellerfirma des PEG-Interferon alfa-2a hat im Juli 2020 angekündigt, dieses weltweit vom Markt zu nehmen. Aktuelle Projektionen gehen von einer Verfügbarkeit in Deutschland bis zum Jahresende 2022 aus. Der Marktruckzug betrifft alle Handelsformen; es besteht kein Zusammenhang mit der Sicherheit oder Wirksamkeit des Produkts. Bis zur letzten Lieferung ist die bekannte Qualität gewährleistet. Der aktuelle Bestand des Arzneimittels wird abverkauft, eine Produktion findet nicht mehr statt (<https://www.roche.de/medien/meldungen/Mittelfristig-laeuft-Pegasys-aus-Alle-1-5163.html>). Wir werden rechtzeitig ein Addendum veröffentlichen.

EMPFEHLUNG 6.1.3

Bei nachweisbarer HBV-Replikation können Nukleos(t)idanaloga (NA) gegen HBV eingesetzt werden [EK].

Konsens: 97,8 % (Konsensuskonferenz)

Neu 2020

Hintergrund:

Nukleos(t)idanaloga (NA) gegen HBV haben keine direkte antivirale Wirksamkeit gegen HDV. Es liegen negative Studien für Famciclovir [349], Lamivudin [350], Entecavir (Evidenz 3b) [351] und Adefovir (Evidenz 1b) [338] vor.

Ebenso zeigte Tenofovir (TDF) in Kombination mit PEG-IFN keinen zusätzlichen Effekt im Vergleich zu PEG-IFN allein (Evidenz 1b) [339]. In einer spanischen Kohorte von HBV/HDV/HIV-infizierten Patienten wurde allerdings bei 10 von 19 Patienten während einer Langzeittherapie mit Tenofovir (TDF) eine Abnahme der HDV-RNA beobachtet (Evidenz 3b) [352].

In einer Kohorte von HBV/HDV/HIV-infizierten Patienten aus der Schweiz, die eine Tenofovir-haltige antiretrovirale Therapie erhielten, zeigten nur 28,6 % eine Reduktion der HDV-RNA von $\geq 2,0$ log, und 14,3 % hatten innerhalb von 5 Jahren eine negative HDVRNA. Eine Reduktion des HBsAg konnte hier nicht dokumentiert werden (Evidenz 3b) [353].

Ob der Abfall der HDV-RNA bei einigen HBV/HDV/HIV-infizierten Patienten direkt durch TDF induziert ist oder durch Immunphänomene (z. B. Immunrekonstitution bei HIV), ist nicht klar. Es wurde gezeigt, dass TDF-Interferon lambda induzieren kann [354].

Der klinische Verlauf von Patienten, die NA erhalten haben, wurde in retrospektiven Studien untersucht und hat im Vergleich zu PEG-IFN-Therapien schlechtere Verläufe für eine alleinige NA-Therapie gezeigt. Allerdings ist hier ein Bias zu berücksichtigen, da alleinige NA-Therapien in der Regel bei Patienten durchgeführt wurden, die Kontraindikationen für PEG-IFN aufwiesen (z. B. fortgeschrittene Zirrhosen) [342, 343].

Für die Therapie mit NA bei Patienten mit chronischer Hepatitis D und positiver HBV-DNA mit dem Ziel, den Progress der Lebererkrankung durch die Suppression der HBV-DNA zu senken, gibt es bislang wenig Evidenz. Dennoch ist davon auszugehen, dass die Therapieprinzipien, die bei der HBV-Monoinfektion empfohlen sind (siehe 2 und 3), auch bei der Koinfektion mit HDV einen klinischen Nutzen im Sinne einer Reduktion von Komplikationen der Lebererkrankung haben. In der Mehrzahl der Fälle haben Patienten mit einer Hepatitis D unabhängig vom HBeAg-Status niedrige HBV-DNA-Werte [355, 356].

EMPFEHLUNG 6.1.4

Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose oder akuter fulminanter Hepatitis D sollen für eine Lebertransplantation evaluiert werden [EK].

Konsens: 100 % (Konsensuskonferenz)

Modifiziert 2020

Hintergrund:

Ist aufgrund einer fortgeschrittenen Leberzirrhose mit entsprechenden Komplikationen keine antivirale Therapie mit PEGIFN oder mit neuen antiviralen Therapien möglich, bleibt nur die Lebertransplantation als Therapieoption. Patienten, die aufgrund einer Hepatitis D lebertransplantiert werden müssen, haben im Vergleich zu anderen Indikationen eine sehr gute Prognose nach einer Lebertransplantation. [252] Reinfektionen mit HBV und HDV können mittels passiver Immunisierung gegen HBV und gleichzeitiger Gabe von NA gegen HBV verhindert werden (siehe 4.3).

6.3 Wie sollte die antivirale Therapie bei HBV/HCV/HDV-Dreifachinfektionen durchgeführt werden?

STATEMENT 6.3

Die Therapie orientiert sich an der dominanten Virushepatitis und entspricht den bei HBV/HDV- und HBV/HCV-Doppelinfektionen etablierten Prinzipien.

Konsens: 100 % (Konsensuskonferenz)

Geprüft 2020

Hintergrund:

Bei einer HBV/HDV/HCV-Koinfektion dominierte in der Mehrzahl der Studien die HCV-Infektion oder HDV-Infektion (keine Änderung zu [5]).

Der virologische Status ist allerdings nicht stabil und kann einer dynamischen Entwicklung unterliegen. Daher sind sequenzielle Verlaufskontrollen für eine Charakterisierung des jeweiligen Infektionsmusters notwendig. Obgleich Querschnittuntersuchungen belegen, dass bei HIV-infizierten Patienten HBV und HDV inhibitorische Effekte auf die HCV-Replikation ausüben, ist die Gefahr einer HCV-Reaktivierung bei suffizienter HIV/HBV-Therapie gering (keine Änderung zu [5]).

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2023 [1,2,3].

Publiziert bei AWMF: AWMF-Register-Nr. 021-011

Addendum „Antivirale Therapie der chronischen Hepatitis-D-Virusinfektion“ zur S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion“

Zielsetzung/Fragestellung

Durch die bedingte Zulassung des viralen Eintrittsinhibitors Bulevirtid durch die Europäische Arzneimittelbehörde steht erstmals eine zugelassene antivirale Therapie für die Behandlung der chronischen Hepatitis-D-Virus (HDV)-infektion zur Verfügung. Diese Entwicklung macht eine Aktualisierung der Empfehlungen des Kapitels der chronischen HDV-Infektion aus der kürzlich erschienenen S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion“ [1] notwendig. [...] Das vorliegende Addendum enthält daher Neuerungen zur antiviralen Therapie der chronischen HDV-Infektion und berücksichtigt Studienergebnisse sowie erste Erfahrungen mit der neu verfügbaren Substanz Bulevirtid. [...]

Ziel des Addendums ist es, in der infektiologischen, virologischen, pathologischen, internistischen, gastroenterologischen und transplantationsmedizinischen Praxis einfach anwendbar zu sein. Darüber hinaus soll das Addendum einen Handlungskorridor für häufige Entscheidungen liefern. Weiterhin sollen die Versorgung, die Diagnose und die Therapie von Patient*innen mit Hepatitis D verbessert sowie neue Therapieoptionen und Perspektiven dargestellt werden.

Patientenzielgruppe sind Patient*innen mit Hepatitis D jeden Alters.

MethodikGrundlage der Leitlinie

Aktualisierungsverfahren des Addendums von November 2022 bis Juli 2023.

- Repräsentatives Gremium mit Patientenvertretung: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft teilweise zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft teilweise zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- Die systematische Recherche nach Literatur wurde in der Zeit vom 02. Dezember 2022 bis zum 29. Januar 2023 sowie am 16. März 2023 in der Medline-Datenbank über die PubMed-Suchoberfläche durchgeführt.

LoE

► Tab. 5 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence¹.

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard**	Mechanism-based reasoning
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the COMMON harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, n-of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)*	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the RARE harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect			
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

OCEBM Levels of Evidence Working Group*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence".

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

* OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson

* Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size.

** As always, a systematic review is generally better than an individual study.

GOR

► Tab. 3 Schema zur Graduierung von Empfehlungen.

Empfehlungsgrad ¹	Beschreibung	Syntax
A	starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

¹ Der Empfehlungsgrad sowie der Evidenzgrad werden nur bei evidenz-basierten Empfehlungen angegeben. Bei Expertenkonsensbasierten Empfehlungen erfolgt die Graduierung über soll/sollte/kann und über die in der Tabelle angegebenen Beschreibung.

► Tab. 4 Einteilung der Konsensstärke.

Konsens	% Zustimmung
starker Konsens	≥ 95
Konsens	≥ 75–95
mehrheitliche Zustimmung	≥ 50–75
keine mehrheitliche Zustimmung	< 50

Sonstige methodische Hinweise

- Aufgrund der zeitlichen Dringlichkeit durch die bedingte Zulassung von Bulevirtid (Hepcludex) zur Therapie der chronischen Hepatitis D wurde von einer Delphi-Abstimmung abgesehen und direkt die Konsensuskonferenz durchgeführt. Alle Expert*innen des Addendums erhielten vorab die Empfehlungen zur Durchsicht.
- Äquivalent zur S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion“ ist das Addendum bis zum 27. Juni 2026 gültig.

Empfehlungen: Therapie

2.1 Derzeit verfügbare Therapieoptionen

Statement 2.1.1	neu 2023
Aktuell sind zwei Therapieoptionen verfügbar, bei denen eine antivirale Wirksamkeit gegen HDV in randomisiert-kontrollierten klinischen Studien nachgewiesen wurde: 1. Bulevirtid 2. Pegyliertes Interferon alfa (PEG-IFN).	
[Evidenzlevel 2, starker Konsens] Literatur: Evidenztable 1, 4, 5	

Hintergrund:

Bulevirtid ist ein synthetisches myristoyliertes Lipopeptid, das aus 47 Aminosäuren der preS1-Domäne des großen HBV-Oberflächenproteins besteht und die Bindung von HBsAg an den Zelleintrittsrezeptor, das Natrium-Taurocholat-Cotransportpolypeptid (NTCP) inhibiert [37, 38]. Seit Juli 2020 besteht durch die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) die bedingte Zulassung für die Dosis von 2mg einmal täglich [39]. Diese bedingte Zulassung beruht auf Daten aus Phase-2-Studien, von denen nur ein Teil bislang vollständig und im Peer-Review Verfahren veröffentlicht wurde [40]. Im Juli 2023 erhielt Bulevirtid die vollständige Zulassung durch die EMA.

In klinischen Phase-2- und Phase-3-Studien wurde Bulevirtid sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit PEG-IFN mit unterschiedlichen Dosierungen (2mg vs. 5mg vs. 10mg) und Behandlungsdauern (24, 48, 96, 144 Wochen) untersucht [40–46]. Ein Abfall der HDV-RNA wurde bei einer Bulevirtid- Monotherapie oder einer Kombinationstherapie mit PEG-IFN beobachtet. Die Kombinationstherapie zeigte einen stärkeren Abfall der HDV-RNA, aber die Daten der Phase-2-Studien wurden bisher nur auf Kongressen vorgestellt und noch nicht vollständig veröffentlicht [41–43]. Bei der Monotherapie wurden keine signifikanten Veränderungen der HBsAg-Werte beobachtet, während bei der Kombination mit PEG-IFN ein Rückgang der HBsAg-Werte und ein stärkeres Ansprechen nach der Behandlung beobachtet wurde [41]. Die klinische Phase-3-Studie ist aktuell noch nicht vollständig abgeschlossen. Diese Studie untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit der Bulevirtid-Monotherapie 2mg vs. 10mg für 144 Wochen vs. 10mg für 96 Wochen (initial 48-wöchiger verzögerter Behandlungsbeginn). Die Ergebnisse des primären Endpunkts (kombiniertes virologisches und biochemisches Ansprechen, definiert als HDV-RNA-Negativität oder HDV-RNA-Abnahme ≥ 2 log plus ALT-Normalisierung nach 48 Wochen Therapie) wurden als Kongressdaten vorgestellt [45] und sind inzwischen veröffentlicht worden [46] (► Tab. 3). Die kombinierten Ansprechraten nach 48 Wochen Therapie betrugen 45% (2mg) vs. 48 % (10 mg) vs. 2 % (verzögerte Behandlung). Die virologischen Ansprechraten lagen bei 71 % bzw. 76 % bzw. 4 %, während eine ALT-Normalisierung bei 51 % bzw. 56 % der Patienten auftrat, die die 2 mg- oder 10 mg-Dosis erhielten [45, 46]. Im Vergleich zu PEG-IFN ist die Therapie mit Bulevirtid sehr gut verträglich (Details zu Nebenwirkungen und Wechselwirkungen siehe 2.4.1). Aufgrund der bedingten Zulassung im Jahr 2020 gibt es bereits Fallberichte und Fallserien aus Europa, die den Einsatz von Bulevirtid in der Praxis zeigen. Auf der Grundlage veröffentlichter Real- World-Daten ist das Ansprechen vergleichbar mit den verfügbaren Daten aus klinischen Studien. Der Anteil der Patienten mit Zirrhose war in diesen Kohorten hoch, was unterstreicht, dass Bulevirtid auch bei (kompensierter) Zirrhose sicher anzuwenden ist [47–51].

Pegyliertes Interferon alfa-2a (PEG-IFN) ist für die Behandlung von Hepatitis B zugelassen [52] und hat auch eine antivirale Wirksamkeit gegen HDV. Der spezifische Wirkmechanismus von Interferon alfa auf HDV ist nicht vollständig geklärt. Diskutiert wird, dass die antivirale Wirkung u. a. aus der Aktivierung des JAK-STAT-Signalwegs resultiert, der zur Transkription von Interferon-stimulierten Genen im Zellkern führt und so einen „antiviralen Zustand“ bewirkt. Bei einer HDV-Infektion unterdrückt Interferon alfa zudem die

durch Zellteilung vermittelte HDV-Ausbreitung, indem es die HDV-RNA während der Zellteilung destabilisiert [53].

Mit einer Interferon alfa-Therapie (Standard- oder PEG-IFN) wird eine HDV-RNA-Suppression von bis zu 47 % erreicht, wobei die höchsten Ansprechraten in kleineren Kohortenstudien dokumentiert sind [54, 55]. In den beiden großen prospektiven, randomisierten, kontrollierten HIDIT-Studien lag die Ansprechrate in den PEG-IFN-Monotherapiegruppen am Ende der Therapie bei 24–33 %, und zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Beendigung der Therapie hatten 23–31 % der Patienten eine negative HDV-RNA [25, 26] (► Tab. 3). Bei etwa 55 % der HIDIT-I-Patienten, die in der Langzeitbeobachtung von 4,5 (0,5–5,5) Jahren dokumentiert wurden, kam es zu einem späten HDV-Rückfall [56]. Ein später HDV-Rückfall wurde bis zu 9 Jahre nach der Therapie berichtet [33]. Daher sollte, anders als bei Hepatitis C, der Begriff „sustained virological response“ (SVR) nicht verwendet werden und eine langfristige Nachbeobachtung auch nach Ende der antiviralen Behandlung durchgeführt werden.

Anhand dieser Studien sind Langzeiteffekte auf klinische Endpunkte untersucht worden (siehe oben), sodass hier für die Therapie mit PEG-IFN eine gute Datenlage besteht.

Prädiktoren für das Ansprechen bzw. Nichtansprechen auf PEG-IFN wurden bislang nicht prospektiv untersucht. In einer retrospektiven Analyse von Daten aus der HIDIT-I-Studie [25] wurden HDV-RNA und HBsAg als Prädiktoren für das Therapieansprechen auf PEG-IFN (mit oder ohne Adefovir) analysiert. Patienten, die in Woche 24 einen Rückgang der HDV-RNA im Serum um mehr als 2 log aufwiesen, hatten ein geringes Risiko für ein Nichtansprechen zum Therapieende. Eine negative HDV-RNA in Behandlungswoche 24 oder 48 erwies sich als eine wichtige Voraussetzung für ein Ansprechen auf die Therapie 24 Wochen nach Therapieende. Der beste Parameter für die Vorhersage eines Nichtansprechens am Ende der Therapie war ein Rückgang der HDV-RNA um weniger als 1 log in Kombination mit keinem Rückgang der HBsAg-Konzentration in Behandlungswoche 24 (positiver Vorhersagewert von 83 %). Ein Nachteil dieser Analyse war, dass nicht für alle Zeitpunkte Serumproben zur Verfügung standen [57]. Post-hoc-Analysen existieren auch für die HIDIT-II Studie [26]. Hier zeigte sich, dass ein niedriges Hepatitis B correlated Antigen (HBcrAg) vor Behandlungsbeginn und zu Therapiewoche 24 mit einem Therapieansprechen 24 Wochen nach Ende der Therapie assoziiert war [58]. Allerdings sind die Daten bislang nicht robust genug, um z. B. klare Abbruchregeln für die PEG-IFN-basierte Therapien zu definieren.

Zu berücksichtigen ist, dass PEG-IFN-bedingte Nebenwirkungen (grippeähnliche Symptome, Myelosuppression, psychiatrische Nebenwirkungen) die PEG-IFN-basierte Behandlung bei einigen Patientengruppen einschränken und die Therapie bei fortgeschrittener Zirrhose ab Stadium Child-Pugh B und Dekompensation kontraindiziert ist. Dennoch sind synergistische Effekte von PEG-IFN mit anderen in der Entwicklung befindlichen Medikamenten aufgrund des besonderen Wirkmechanismus denkbar.

Empfehlung 2.1.2	neu 2023
Nukleos(t)id-Analoga (NA) haben keine direkte antivirale Wirksamkeit gegen HDV. Bei nachweisbarer HBV-Replikation können jedoch Nukleos(t)id-Analoga gegen HBV eingesetzt werden. [Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]	
Bei Patienten mit Leberzirrhose und nachweisbarer HBV-Replikation sollen NA eingesetzt werden. (siehe S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion“, Empfehlung 3.9.1) [Empfehlungsgrad A, starker Konsens] Literatur: S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion“	

Hintergrund:

Im Gegensatz zu den meisten RNA-Viren kodiert HDV nicht für seine eigene Replikase oder RNA-abhängige RNA-Polymerase, sodass antivirale Substanzen wie NA keine direkt antivirale Wirkung haben sollten. Dementsprechend haben zahlreiche Studien gezeigt, dass NAs keine Effektivität gegen HDV haben. Daten liegen für Famciclovir [59], Lamivudin [60], Entecavir [61] und Adefovir [25] vor.

In einer spanischen Kohorte von HBV/HDV/HIV-koinfizierten Patienten wurde allerdings bei 10 von 19 Patienten während einer Langzeittherapie mit Tenofovir disoproxil fumarat (TDF) eine Abnahme der HDV-RNA beobachtet [62]. In einer Kohorte von HBV/HDV/HIV-koinfizierten Patienten aus der Schweiz, die eine TDF-haltige antiretrovirale Therapie erhielten, wiesen 28,6 % einen Abfall der HDV-RNA um 2 log auf, und 14,3 % hatten innerhalb von 5 Jahren eine negative HDV-RNA. Ein Abfall von HBsAg konnte hier nicht dokumentiert werden. [63]. Es ist nicht klar, ob der Abfall der HDV-RNA bei einigen HBV/HDV/HIV-

koinfizierten Patienten direkt durch TDF induziert oder durch Immunphänomene (z.B. Immunrekonstitution bei HIV) verursacht wurde. Es wurde jedoch gezeigt, dass TDF-Interferon lambda induzieren kann, das möglicherweise eine antivirale Wirkung gegen HDV hat [64]. TDF in Kombination mit PEG-IFN zeigte jedoch keine zusätzliche Wirkung im Vergleich zu PEG-IFN allein [26], obwohl in der HIDIT-I-Studie die Kombination von PEG-IFN plus Adefovir mit einem stärkeren HBsAg-Abfall und mit einer höheren Rate an HBsAg-Verlust im Vergleich zur PEG-IFN-Monotherapie verbunden war (6,5 % (2 von 31 Patienten) vs. 0 % in den anderen Behandlungsgruppen) [25].

Der klinische Verlauf von Patienten, die NA erhalten, wurde in retrospektiven Studien untersucht. Es zeigte sich, dass die Ergebnisse bei einer alleinigen NA-Therapie im Vergleich zu PEG-IFN-basierten Therapien schlechter ausfielen. Allerdings ist hier ein Bias zu berücksichtigen, da eine alleinige NA-Therapie in der Regel bei Patienten durchgeführt wurde, die Kontraindikationen für PEG-IFN aufwiesen, z. B. aufgrund einer bereits fortgeschrittenen Leberzirrhose [7, 22].

Für die Therapiemit NA bei Patienten mit chronischer Hepatitis D und positiver HBV-DNA mit dem Ziel, den Progress der Lebererkrankung durch die Suppression der HBV-DNA zu senken, gibt es bislang wenig Evidenz. Dennoch ist davon auszugehen, dass die Therapieprinzipien, die bei der HBV-Monoinfektion etabliert sind [1], auch bei der Koinfektion mit HDV einen klinischen Nutzen im Sinne einer Reduktion von Komplikationen der Lebererkrankung haben. Daher werden in der täglichen Praxis hinsichtlich der HBV-Virämie die gleichen Behandlungsindikationen wie bei der HBV-Monoinfektion angewendet. In der Mehrzahl der Fälle haben Patienten mit einer Hepatitis D unabhängig vom HBeAg-Status niedrige HBV-DNA-Werte [65, 66].

► **Tab.3** Virologisches* und biochemisches Ansprechen in wichtigen Studien mit PEG-IFN oder Bulevirtid.

Studie	Kohorten	≥ 2 log Rückgang der HDV-RNA oder negativ EOT	HDV-RNA negativ EOT	HDV-RNA negativ FU24	ALT normal EOT, FU ²	≥ 2 log Rückgang HDV-RNA oder negativ plus ALT normal EOT
HIDIT-I, n=90 [25]	a) PEG-IFN plus ADV 48 W (31) b) PEG-IFN 48 W (n=29) c) ADV 48 W (n=30)	a) 26 % ¹ b) 31 % ¹ c) 0 % ¹	a) 23 % b) 24 % c) 0 %	a) 26 % b) 31 % c) 0 %	a) 32 %, 35 % ² b) 28 %, 45 % ² c) 7 %, 10 % ²	n. a.
HIDIT-II, n=120 [26]	a) PEG-IFN plus TDF 96 W (n=59) b) PEG-IFN 96 W (n=61)	n. a.	a) 48 % b) 33 %	a) 31 % b) 23 %	a) 44 %, 46 % ² b) 38 %, 26 % ²	n. a.
MYR202, n=118 [40]	a) 2 mg BLV plus TDF 24 W (n=28) b) 5 mg BLV plus TDF 24 W (n=32) c) 10 mg plus TDF 24 W (n=30) d) TDF 24 W (n=28)	a) 54 % b) 50 % c) 77 % d) 4 %	a) 4 % b) 6 % c) 3 % d) 0 %	a) 4 % b) 3 % c) 0 % d) 0 %	a) 43 % b) 50 % c) 40 % d) 7 %	a) 21 % b) 28 % c) 37 % d) 0 %
MYR301, n=150 [45, 46]	a) Keine Therapie 48 W (n=51) b) 2 mg BLV 48 W (n=49) c) 10 mg BLV 48 W (n=50) Alle Gruppen mit oder ohne TDF	a) 4 % b) 71 % c) 76 %	a) 0 % b) 12 % c) 20 %	n. a.	a) 12 % b) 51 % c) 56 %	a) 2 % b) 45 % c) 48 %

PEG-IFN – pegyliertes Interferon alfa, BLV – Bulevirtid, TDF – Tenofovir disoproxil fumarat, W – Woche, EOT – Ende der Behandlung, FU – Nachbeobachtung, ¹ vom Ausgangswert bis Woche 72, ² 24 Wochen nach Ende der Behandlung, *die Sensitivität der Tests kann sich zwischen den Studien unterscheiden.

► **Tab. 4** Vor- und Nachteile der verfügbaren Therapiekonzepte mit Bulevirtid bzw. PEG-IFN (Konsens).

	Vorteile	Nachteile
Bulevirtid	▪ Marktzulassung durch die europäische Arzneimittelbehörde [39] ▪ Gute Verträglichkeit [40, 41, 45, 46] ▪ Ca. 50 % virologisches und biochemisches Ansprechen nach 48 Wochen Therapiedauer [40, 41, 45, 46] ▪ Ein Einsatz bei fortgeschrittener Leberzirrhose scheint sicher zu sein [51]	▪ Langzeitdaten aufgrund der neuen Verfügbarkeit noch nicht vorhanden ▪ Effekt auf klinische Endpunkte bisher noch nicht untersucht ▪ Kein Effekt auf HBsAg [40, 41, 45, 46] ▪ Therapiedauer nicht definiert (aktuell Dauertherapie) [39] ▪ Tägliche subkutane Gabe [39]
Pegyliertes Interferon alfa	▪ Begrenzte Therapiedauer [25, 26] ▪ Langzeitdaten vorhanden und Effekt auf klinische Endpunkte wurden untersucht [22, 28, 33] ▪ Wöchentliche Gabe [52] ▪ Bekannte Substanz mit viel Erfahrung in der klinischen Anwendung [55] ▪ HBsAg-Verlust selten, aber möglich [26]	▪ Nur ca. 25 % virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende [55] (Späte HDV-RNA Relapse möglich [56]). ▪ Subkutane Gabe [52] ▪ Nebenwirkungsprofil ▪ Bei Thrombopenie Dosisanpassungen erforderlich [52] bzw. Gabe nicht empfohlen [1] ▪ Bei Autoimmunerkrankungen kontraindiziert [52] ▪ Bei Leberzirrhose ab Stadium Child-Pugh B oder dekompensierter Leberzirrhose kontraindiziert [52] ▪ Anwendungsbegrenzung* [52]
Pegyliertes Interferon alfa plus Bulevirtid	▪ Synergistischer Effekt möglich [53] ▪ HBsAg-Verlust möglich [42] ▪ Begrenzte Therapiedauer denkbar [41, 42]	▪ Es liegen noch keine publizierten Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien vor, sondern nur Kongressdaten sowie publizierte Fallserien aus Beobachtungsstudien [41–43, 47, 77–80]

* PEG-IFN-2a ist indiziert zur Behandlung der HBsAg-positiven und HBsAg-negativen chronischen Hepatitis B bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, mit Nachweis viraler Replikation, erhöhten Alaninaminotransferase (ALT)-Werten und histologisch verifizierter Leberentzündung und/oder -fibrose [52].

2.3 Wie soll die antivirale Therapie einer chronischen HDV-Infektion durchgeführt werden?

Empfehlung 2.3.1	neu 2023
Die Vor- und Nachteile der verfügbaren Therapiekonzepte mit Bulevirtid bzw. PEG-IFN sollen gegeneinander abgewogen und mit den Patienten besprochen werden. [Expertenkonsens, starke Empfehlung, Konsens]	

Hintergrund:

Aktuell können mit Bulevirtid (siehe 2.4) und PEG-IFN (siehe 2.6) zwei Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Behandlung der chronischen HDV-Infektion eingesetzt werden. Dabei gibt es je nach Substanz unterschiedliche Vor- und Nachteile, die bei der Therapieentscheidung mit dem Patienten diskutiert werden sollten (► Tab. 4). Ein wichtiger Aspekt ist das Nebenwirkungsprofil, das für Bulevirtid in der bisherigen Anwendungsbeobachtungszeit von etwa drei Jahren sehr positiv ausfällt (siehe 2.4). Demgegenüber weist die Therapie mit PEG-IFN Nebenwirkungen auf, die die Lebensqualität während der Behandlung erheblich beeinträchtigen oder zum Therapieabbruch führen können (siehe 2.6). Ein Vorteil der PEG-IFN-Therapie ist die begrenzte Therapiedauer von 48 Wochen. Die Daten zu Bulevirtid deuten darauf hin, dass das Ansprechen auf die Behandlung nicht durch das Vorliegen einer Zirrhose zu Beginn der Behandlung beeinflusst wird [26, 41] und auch Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose behandelt werden können [51] (siehe 2.7.3). Es gibt keine Einschränkungen bei Komorbiditäten wie z. B. Autoimmunerkrankungen. PEG-IFN hingegen ist kontraindiziert bei Patienten mit schweren extrahepatischen Komorbiditäten, Autoimmunerkrankungen oder fortgeschrittener Leberzirrhose [52] (siehe 2.6). Die Auswahl der Therapieoption sollte sorgfältig abgewogen werden, wobei auch neue therapeutischen Ansätze zu berücksichtigen sind, die derzeit entwickelt werden (wie z. B. die Kombinationstherapie oder neue Substanzen) und die Ansprechraten in naher Zukunft deutlich erhöhen könnten.

Eine Therapie mit Bulevirtid und PEG-IFN kann aufgrund der Kombination verschiedener Wirkmechanismen sinnvoll sein [53]. Die Kombinationstherapie aus Bulevirtid und PEG-IFN wird aktuell in Phase-2-Studien (MYR203, MYR204) untersucht, deren Ergebnisse jedoch noch nicht abschließend publiziert sind [42, 43]. Bislang sind nur wenige Daten veröffentlicht wie z. B. eine Fallserie aus Österreich

[47] (siehe 2.4.3). Deutlich größere Patientengruppen werden aktuell in Frankreich im Rahmen des Early-Access-Programms mit Bulevirtid in Kombination mit PEG-IFN behandelt. Wie auch bei den Phase-2-Studien liegen derzeit jedoch nur Zwischenergebnisse vor, die auf Kongressen präsentiert wurden [41, 77–79]. Daher kann auf der Grundlage der vorliegenden Daten keine allgemeine Empfehlung für eine Kombinationstherapie gegeben werden. Wenn keine Kontraindikationen für eine Therapie mit PEG-IFN vorliegen, kann die Zugabe von PEG-IFN im Einzelfall sinnvoll erscheinen und mit dem Patienten besprochen werden (siehe 2.4.3).

2.4 Wie soll die Therapie mit Bulevirtid durchgeführt werden?

Empfehlung 2.4.2

neu 2023

Bulevirtid kann mit einem Nukleos(t)id-Analogon kombiniert werden.
[Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]
Literatur: Evidenztabelle 1

Hintergrund:

In der Phase-2-Studie (MYR202) wurde Bulevirtid in Kombination mit dem NA Tenofovir (TDF) eingesetzt [40]. Hintergrund waren unter anderem Bedenken, dass die Suppression der HDV-RNA möglicherweise zu einem Anstieg der HBV-Replikation führen könnte [27, 92, 93], was wiederum eine Verschlechterung der Leberfunktion verursachen könnte.

In der Phase-3-Studie (MYR301) wurden nicht alle Patienten mit einem NA (z. B. TDF) behandelt, und selbst in der Gruppe ohne NA-Behandlung wurde während der Bulevirtid-Therapie ein Abfall der HBV-DNA dokumentiert [45, 46]. Es gab keine Hinweise auf ein unterschiedliches virologisches Ansprechen mit oder ohne TDF. Auch in vorherigen Studien mit PEG-IFN zeigte sich durch die Hinzunahme von NA keine Verbesserung des virologischen Ansprechens (HDV-RNA) [25, 26]. Unabhängig von diesen Überlegungen gibt es Indikationen für die Behandlung einer HBV-Infektion bei HBV/HDV-Koinfektion: Gründe wären u. a. eine signifikante HBV-DNA-Replikation (HBV-DNA > 2.000 IU/ml), eine Leberzirrhose mit nachweisbarer HBV-DNA unabhängig vom HBV-DNA-Level, oder die Prävention einer HBV-Reaktivierung [1]. Die Kombination von NA (Evidenz für TDF) und Bulevirtid war in den klinischen Studien sicher und ohne Arzneimittelwechselwirkungen [40, 46] und kann daher bedenkenlos eingesetzt werden [39].

Empfehlung 2.4.3

neu 2023

In Einzelfällen kann eine Kombinationstherapie mit PEG-IFN durchgeführt werden.
[Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]
Literatur: Evidenztabelle 1

Hintergrund:

Die Zugabe von PEG-IFN zur Bulevirtid-Therapie kann prinzipiell die Ansprechraten erhöhen, da die Kombinationstherapie synergistische Effekte haben kann [53]. Die Kombination von PEG-IFN und Bulevirtid wurde und wird in klinischen Studien untersucht [41, 44]. Die Daten der relevanten Phase-2-Studien MYR203 und MYR204 wurden bisher nur in Form von Kongressbeiträgen [42, 43] vorgestellt und in einem Review zusammengefasst [41]. In der MYR203-Studie führte eine 48-wöchige Kombinationstherapie von PEG-IFN mit 2, 5 oder 10mg Bulevirtid bei 53 %, 27 % bzw. 7 % der jeweiligen Patientengruppen zu einer HDV-RNA-Suppression unterhalb der Nachweisgrenze. Ein ≥ 1 log Abfall des HBsAg trat bei 40 %, 13 % und 13 % der Patienten auf, die mit Bulevirtid 2mg, 5mg und 10mg plus PEG-IFN behandelt wurden. Ein HBsAg-Verlust konnte bei 4/15 (27 %) bzw. 1/15 (7 %) der Patienten mit 2 und 10mg Bulevirtid beobachtet werden. Nur Patienten mit HBsAg-Verlust zeigten auch nach der 24-wöchigen Follow-Up Phase eine nicht nachweisbare HDV-RNA. In allen anderen Fällen kam es zu einem Wiederanstieg der HDV-RNA [42]. Die MYR204-Studie (Bulevirtid 2mg oder 10mg plus PEG-IFN für 48 Wochen, gefolgt von einer 48-wöchigen Monotherapie mit Bulevirtid 2mg oder 10 mg im Vergleich zu PEG-IFN für 48 Wochen oder Bulevirtid 10 mg für 96 Wochen) zeigte ebenfalls, dass nur Patienten in den Kombinationstherapie-Armen einen HBsAg-Abfall von ≥ 1 log aufwiesen [43].

Darüber hinaus wurden bereits Real-World-Daten über die Anwendung der Kombinationstherapie PEG-IFN plus Bulevirtid auf Kongressen vorgestellt [77–79], in kleinen Fallserien publiziert [47] und in einer Übersicht kommentiert [41]. Mit der Einschränkung heterogener Behandlungsschemata bestätigen die Gesamtdaten die in klinischen Studien berichteten besseren virologischen Ansprechraten (Abfall HDV-RNA) und die Sicherheit der PEG-IFN/Bulevirtid-Therapie [41]. Vorläufige Daten aus der französischen Early-Access-Kohorte zeigen jedoch nach 2 Jahren PEG-IFN/Bulevirtid-Therapie vergleichbare Daten zur Bulevirtid-Monotherapie in Bezug auf das kombinierte Ansprechen (HDV-RNA-Abfall ≥ 2 log plus ALT-Normalisierung) [78]. In einer Fallserie aus Österreich wurde eine Kombinationstherapie mit PEG-IFN bei Patienten eingeleitet, die nach 24–48 Wochen Bulevirtid-Therapie keinen weiteren Rückgang der HDV-RNA aufwiesen, unabhängig von der Klassifizierung des anfänglichen Ansprechens. Die Zugabe von PEG-IFN führte bei allen acht Patienten zu einem weiteren Rückgang der HDV-RNA ($1,29 \pm 0,19$ [SD] log innerhalb von 12 Wochen) [47]. Die Autoren schlugen einen Response-gesteuerten Algorithmus für die PEG-IFN-Hinzugabe bei suboptimalem Ansprechen auf Bulevirtid vor [47]. Zu den Einschränkungen dieser Studie gehören jedoch das Fehlen eines vordefinierten Behandlungsprotokolls und das Fehlen von Langzeitdaten. Daher ist derzeit unklar, welche Patienten von einer Kombinationstherapie profitieren werden. Außerdem ist nicht bekannt, ob die Kombinationstherapie von Beginn durchgeführt oder erst im Verlauf begonnen werden sollte, nachdem bestimmte Kriterien während der Bulevirtid-Monotherapie erfüllt worden sind. Hier sind die Ergebnisse weiterer klinischen Studien abzuwarten. Aufgrund der langjährigen Erfahrung in der Therapie mit PEG-IFN und den ersten Real-World-Daten kann eine Kombinationstherapie von Bulevirtid plus PEG-IFN durch erfahrene Ärzte in der Behandlung von Hepatitis D im Einzelfall aber eine Option darstellen.

2.7 Wie sollen Patienten mit HBV/HDV-Koinfektion und dekompenzierter Lebererkrankung behandelt werden?

Empfehlung 2.7.1

neu 2023

Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose oder akuter fulminanter Hepatitis D sollen für eine Lebertransplantation evaluiert werden.
[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Wenn eine antivirale Therapie mit Bulevirtid oder PEG-IFN aufgrund einer fortgeschrittenen Leberzirrhose mit entsprechenden Komplikationen nicht möglich ist, stellt eine Lebertransplantation eine mögliche Therapieoption dar. Patienten, die sich wegen Hepatitis D einer Lebertransplantation unterziehen, haben im Vergleich zu anderen Indikationen eine sehr gute Prognose nach der Lebertransplantation [100]. Reinfektionen mit HBV und HDV können mittels passiver Immunisierung gegen HBV (HBIG) und gleichzeitiger Gabe von NA gegen HBV verhindert werden. Im Gegensatz zur HBV-Monoinfektion sollte HBIG hier nicht abgesetzt werden, da hierzu bisher Daten fehlen und eine HBV-Reaktivierung möglicherweise auch mit einer HDV-Reaktivierung einhergeht (siehe Kapitel 4.3 der S3-Hepatitis B Leitlinie) [1].

Analog zur Hepatitis B Leitlinie empfehlen wir auch bei HBV/HDV-koinfizierten Patienten mit Leberzirrhose und nachweisbarer HBV-DNA den Beginn einer antiviralen Therapie zur Behandlung der HBV-Infektion [1] (siehe 2.1.2). HBV-monoinfizierte Patienten mit fortgeschrittenen Lebererkrankungen sind auch durch milde Schübe der chronischen Hepatitis („Flares“) gefährdet und bereits niedrige HBV-DNA-Level sind in dieser Patientengruppe mit einem erhöhten HCC-Risiko assoziiert [1, 101–103]. Die dauerhafte HBV-DNA-Suppression durch eine antivirale Therapie verhindert demgegenüber hepatische Dekompensationen, HCC, Lebertransplantation und Tod [1, 104]. Ob dies analog auf HBV/HDV-koinfizierte Patienten übertragen werden kann, bei denen die HBV-DNA häufig nur niedrig positiv nachweisbar ist, wurde bisher nicht systematisch untersucht. Aufgrund der guten Verträglichkeit der NA und dem nachgewiesenen Nutzen bei HBV-monoinfizierten Patienten empfehlen wir den Einsatz auch bei HBV/HDV-koinfizierten Patienten mit Leberzirrhose und nachweisbarer HBV-DNA (siehe 2.1.2).



Empfehlung 2.7.2

neu 2023

Die Therapie mit PEG-IFN soll bei dekompensierter Lebererkrankung nicht durchgeführt werden.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Der Einsatz von PEG-IFN ist bei Patienten mit Leberzirrhose ab Stadium Child-Pugh B oder dekompensierter Leberzirrhose kontraindiziert [52]. Daher soll PEG-IFN in diesem Patientenkollektiv nicht eingesetzt werden [1].

Empfehlung 2.7.3

neu 2023

Eine Therapie mit Bulevirtid kann bei Patienten mit dekompensiertem Stadium der Erkrankung nach Abwägung der Risiken und des Nutzens im Einzelfall durchgeführt werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]

Tritt während der Therapie mit Bulevirtid eine Dekompensation ein, sollte die Therapie fortgesetzt werden.

[Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Literatur: Evidenztabelle 6

Hintergrund

Für den Einsatz von Bulevirtid bei dekompensierter Leberzirrhose liegen aktuell keine Daten aus randomisierten klinischen Studien vor. Aufgrund der bisher begrenzten Datenlage kann der generelle Einsatz von Bulevirtid bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose aktuell noch nicht empfohlen werden. Aufgrund des Wirkmechanismus der Substanz scheint eine Verschlechterung der Leberfunktion unter Therapie jedoch wenig wahrscheinlich. Bisher veröffentlichte Einzelfallberichte zeigen keine Verschlechterung der Leberfunktion unter Bulevirtid-Therapie bei Patienten mit einer Leberzirrhose und portaler Hypertension. Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener aber nicht dekompensierter Leberzirrhose wurde sogar eine Verbesserung der Leberfunktion berichtet und der Anstieg der Gallensäuren war auch bei diesen Patienten asymptomatisch [48]. In der Deutschen Real-World Kohorte wurden insgesamt 5 Patienten mit dekompensierter Zirrhose (Child-Pugh B: n = 4; Child-Pugh C: n = 1) mit Bulevirtid behandelt. Bei 4 Patienten sanken die ALT-Werte und die Thrombozytenzahl stieg an. Bei einem Patienten mit refraktärem Aszites kam es zu einer vorübergehenden Verbesserung des Aszites. Bei einem weiteren Patienten, der zu Beginn der Behandlung kompensiert war und während der Therapie eine Dekompensation (Aszites) entwickelte, wurde Bulevirtid sicher fortgesetzt und die Ursache der Dekompensation auf eine andere auslösende Ursache zurückgeführt [51]. Das Absetzen der Therapie mit Bulevirtid kann zu einem Wiederanstieg der HDV-RNA führen. Daher besteht insbesondere bei Patienten mit dekompensierter Leberfunktion die Befürchtung, dass ein Wiederanstieg der HDV-RNA nach Absetzen der Bulevirtid-Therapie zu einer weiteren Verschlechterung der Leberfunktion führen könnte. Patienten mit fortgeschrittener bzw. dekompensierter Leberzirrhose sollten generell in einem Zentrum betreut werden, um auch die Indikation zur Lebertransplantation rechtzeitig stellen zu können (siehe 2.7.1).

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 07 of 12, July 2025) am 07.07.2025

#	Suchschritt
1	[mh "Hepatitis D"]
2	[mh "Hepatitis Delta Virus"]
3	((chronic AND hepatit*) NEAR/2 d):ti,ab,kw
4	(hepatit* NEAR/2 d):ti
5	(hepatit* AND delta):ti,ab,kw
6	HDV:ti,ab,kw
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	#7 with Cochrane Library publication date from Jul 2020 to present, in Cochrane Reviews

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 07.07.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	Hepatitis D[mh]
2	Hepatitis Delta Virus[mh]
3	chronic[tiab] AND hepatit*[tiab] AND d[tiab]
4	hepatit*[ti] AND d[ti]
5	hepatit*[tiab] AND delta[tiab]
6	HDV[tiab]
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2020/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
11	(#7) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND

#	Suchschritt
	(review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
12	(#11) AND ("2020/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
14	(#13) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
15	(#14) NOT (#10)

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 07.07.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten.** Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion: Antivirale Therapie der chronischen Hepatitis-D-Virusinfektion; S3-Leitlinie, Addendum [online]. AWMF-Register-Nr. 021-011. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2023. [Zugriff: 07.07.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021_D_Ges_fuer_Verdauungs-_und_Stoffwechselkrankheiten/021-011l_S3_Addendum-Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2024-02.pdf.
2. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten.** Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion: Antivirale Therapie der chronischen Hepatitis-D-Virusinfektion; S3-Leitlinie, Addendum, Evidenzbericht [online]. AWMF-Register-Nr. 021-011. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2023. [Zugriff: 07.07.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021_D_Ges_fuer_Verdauungs-_und_Stoffwechselkrankheiten/021-011e_S3_Addendum-Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2024-02.pdf.
3. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten.** Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion: Antivirale Therapie der chronischen Hepatitis-D-Virusinfektion; S3-Leitlinie, Addendum, Leitlinienreport [online]. AWMF-Register-Nr. 021-011. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2023. [Zugriff: 07.07.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021_D_Ges_fuer_Verdauungs-_und_Stoffwechselkrankheiten/021-011m_S3_Addendum-Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2024-02.pdf.
4. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten.** Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; S3-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Register-Nr. 021-011. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021. [Zugriff: 07.07.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011l_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf.
5. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten.** Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; S3-Leitlinie, Leitlinienreport [online]. AWMF-Register-Nr. 021-011. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021. [Zugriff: 07.07.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011m_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-186-z

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
Datum der Erstellung	29. Juli 2025

Indikation
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.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>

Erwachsene

Die chronische Hepatitis D Virus (HDV)-Infektion stellt die schwerste Verlaufsform der Virushepatitiden dar und ist mit einer hohen Progressionsrate zu Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom (HCC) assoziiert.

Daher besteht prinzipiell bei allen Patienten mit chronischer Hepatitis D. Patienten mit hoher entzündlicher Aktivität, fortgeschrittener Fibrose und/oder kompensierter Leberzirrhose sollten dabei vordringlich antiviral behandelt werden.

Über viele Jahre standen keine zugelassenen Therapien zur Verfügung. Der bis dahin eingesetzte Behandlungsansatz bestand in einer Off-Label-Therapie mit pegyliertem Interferon alfa (PEG-IFN) über 48 Wochen. Diese Therapie zeigte jedoch nur bei einem kleinen Teil der Patienten Wirksamkeit, ist mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden und aufgrund häufiger Kontraindikationen für viele Patientinnen und Patienten nicht geeignet. Entsprechend wird PEG-IFN in der klinischen Praxis in Deutschland nur noch sehr selektiv eingesetzt. Aktuell ist PEG-IFN zudem nicht verfügbar.

Mit der Zulassung von Bulevirtid (Hepcludex®) durch die EMA im Juli 2020 (zunächst als bedingte, inzwischen als reguläre Zulassung) und der Aufnahme in die Versorgung steht nun erstmals eine gezielt gegen HDV wirksame und zugelassene Therapie zur Verfügung, die die Versorgungssituation grundlegend verbessert hat. Gemäß Fachinformation wird es bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung und nachgewiesener HDV-RNA als subkutane Monotherapie mit 2 mg täglich eingesetzt. Es handelt sich um eine Langzeittherapie, deren Dauer bisher nicht abschließend definiert ist. Die Behandlung wird in der Regel so lange fortgeführt, wie ein klinischer Nutzen erkennbar ist (z. B. Normalisierung oder Besserung der Leberwerte, HDV-RNA-Suppression). In Einzelfällen kann – vorbehaltlich der Verfügbarkeit – eine Kombinationstherapie mit PEG-IFN (off-label) in Erwägung gezogen werden.

Fazit zum Behandlungsstandard

- Bulevirtid 2 mg s.c./Tag stellt den aktuellen Standard der medikamentösen Therapie bei chronischer Hepatitis D dar.
- PEG-IFN ist gemäß nationaler und internationaler Leitlinien weiterhin als Therapieoption aufgeführt. Der potenzielle Vorteil einer zeitlich begrenzten Behandlung (48 Wochen) muss jedoch individuell gegen die bekannten Nebenwirkungen und die eingeschränkte Verfügbarkeit abgewogen werden.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Ja, es bestehen regelhaft zu berücksichtigende Kriterien, die die Wahl der Therapie bei chronischer Hepatitis D individuell beeinflussen. Diese umfassen insbesondere:

A. Leberfunktion und Krankheitsstadium

- Bei kompensierter Leberzirrhose (Child-Pugh A) ist Bulevirtid zugelassen und kann entsprechend eingesetzt werden.

- Bei dekompensierter Lebererkrankung ist Bulevirtid bislang nicht zugelassen, Interferon ist kontraindiziert. In solchen Fällen sollte eine Lebertransplantationsbewertung erfolgen.
- Die aktuellen Leitlinien sehen jedoch die Möglichkeit vor, Bulevirtid auch bei ausgewählten Patienten mit dekompensierter Zirrhose anzuwenden, sofern ein klinischer Nutzen zu erwarten ist. Erste Studien zeigen, dass die Therapie in dieser Patientengruppe sicher und potenziell effektiv sein kann.

B. Komorbiditäten und Kontraindikationen

- PEG-Interferon-basierte Therapien sind bei psychiatrischen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen sowie fortgeschrittener Leberfibrose kontraindiziert.
- Bulevirtid besitzt ein günstiges Sicherheitsprofil mit in der Regel asymptomatischen, reversiblen Erhöhungen der Gallensäuren (klinisch nicht relevant) und ist daher auch für die meisten Patientengruppen gut geeignet.

C. Patientenpräferenz, Alter und Adhärenz

- Die Wahl der Therapie sollte unter Berücksichtigung von Therapiedauer, Applikationsweg und Nebenwirkungsprofil gemeinsam mit den Patienten getroffen werden.
- Bulevirtid erfordert tägliche subkutane Injektionen über einen längeren Zeitraum, ist dafür aber gut verträglich.
- PEG-IFN hat eine definierte Therapiedauer (48 Wochen), erfordert nur wöchentliche subkutane Injektionen hat aber ein deutlich ungünstigeres Nebenwirkungsprofil. Die potenziellen Vorteile müssen daher individuell gegen die Risiken und die Bereitschaft zur Adhärenz (Langzeitanwendung) abgewogen werden.

Referenzliste:

1. Sandmann L, Berg T, Deterding K, Fischer N, Hinrichsen H, Petersen J, Tacke F, Cornberg M; Collaborators. Antiviral Therapy of Chronic Hepatitis D Virus Infection - Addendum to the S3 Guideline "Prophylaxis, Diagnosis and Therapy of Hepatitis B Virus Infection" of the German Society for Gastroenterology, Digestive and Metabolic Diseases (DGVS). Z Gastroenterol. 2023 Dec;61(12):e715-e732.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. J Hepatol. 2023 Aug;79(2):433-460. doi: 10.1016/j.jhep.2023.05.001.

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Bulevirtid (Hepcludex®)

Gilead Sciences GmbH

**Studie MYR301 –
Hauptergebnisse der Nachbeobachtungsphase
Finaler Datenschnitt Woche 240**

*Zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-D-Virus
(HDV)-Infektion bei erwachsenen Patienten mit
kompensierter Lebererkrankung*

Stand: 19.12.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	6
1.1 Ergebnisse der Nachbeobachtungszeit der randomisierten kontrollierten Studie	
MYR301.....	6
1.1.1 Endpunkte – RCT	7
1.1.1.1 Mortalität – RCT.....	7
1.1.1.2 Morbidität – RCT.....	7
1.1.1.2.1 Virologisches und biochemisches Ansprechen – RCT	7
1.1.1.2.2 EQ-VAS – RCT	12
1.1.1.2.3 FSS– RCT	14
1.1.1.3 HQLQ – RCT.....	16
1.1.1.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT	28
1.1.1.4.1 Gesamtraten UE	28
1.1.1.4.2 UE nach SOC und PT	30
2 Referenzliste	38

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse für Ansprechen aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS).....	7
Tabelle 2: Ergebnisse für die HDV-RNA-Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)	9
Tabelle 3: Ergebnisse für die ALT-Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)	10
Tabelle 4: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des EQ-VAS nach Erhebungszeitraum (Studie MYR301, FAS)	12
Tabelle 5: Ergebnisse für EQ-VAS-Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)	12
Tabelle 6: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des FSS nach Erhebungszeitpunkt (Studie MYR301, FAS)	14
Tabelle 7: Ergebnisse für FSS-Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)	14
Tabelle 8: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des HQLQ (SF-36) nach Erhebungszeitpunkt (Studie MYR301, FAS).....	16
Tabelle 9: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) nach Erhebungszeitpunkt (Studie MYR301, FAS).....	18
Tabelle 10: Ergebnisse für HQLQ (SF-36) Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)	19
Tabelle 11: Ergebnisse für HQLQ (SF-36) Veränderung zu Woche 144 im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)	21
Tabelle 12: Ergebnisse für HQLQ (SF-36) Veränderung zu Woche 240 im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)	22
Tabelle 13: Ergebnisse für HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS).....	24
Tabelle 14: Ergebnisse für HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) Veränderung zu Woche 144 im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)	25
Tabelle 15: Ergebnisse für HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) Veränderung zu Woche 240 im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)	26
Tabelle 16: Ergebnisse für UE (Gesamtraten) aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, SAS)	28
Tabelle 17: Ergebnisse für UE (Gesamtraten) aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, SAS, nicht-vergleichender Nachbeobachtungszeitraum Woche 145 bis Woche 240)	29
Tabelle 18: Ergebnisse für jegliche UE (ergänzend) nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, SAS)	30
Tabelle 19: Ergebnisse für jegliche UE (ergänzend) nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, SAS, nicht-vergleichender Nachbeobachtungszeitraum Woche 145 bis Woche 240).....	33

Tabelle 20: Ergebnisse für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, SAS, nicht-vergleichender Nachbeobachtungszeitraum Woche 145 bis Woche 240)	35
Tabelle 21 Ergebnisse für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, SAS)	35
Tabelle 22: Ergebnisse für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, SAS, nicht-vergleichender Nachbeobachtungszeitraum Woche 145 bis Woche 240)	36

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
BLV	Bulevirtid
BSC	Best Supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EQ-VAS	European Quality of Life Visual Analogue Scale
FAS	Full-Analysis-Set
FSS	Fatigue Severity Scale
HDV	Hepatitis-D-Virus
HQLQ	Hepatitis Quality of Life Questionnaire™
LS-MW	Kleinste-Quadrate (Least-Squares)-Mittelwert
LS-MWD	Kleinste-Quadrate (Least-Squares)-Mittelwertdifferenz
MMRM	Mixed Effect Model Repeat Measurement
MW	Mittelwert
NA	Nicht auswertbar
NB	Nicht berechnet
N	Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Term
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RR	Relatives Risiko
SAS	Safety-Analysis-Set
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SF-36	Short Form-36
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Sustained Virological Response

Abkürzung	Bedeutung
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

1.1 Ergebnisse der Nachbeobachtungszeit der randomisierten kontrollierten Studie MYR301

Die Studie MYR301 ist eine multizentrische, offene Parallelgruppenstudie der Phase 3 bei Erwachsenen mit einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus-(HDV)-Infektion, die die chronische Behandlung der HDV-Infektion untersucht.

Im Anschluss an einen bis zu 28-tägigen Screening-Zeitraum wurden die Patienten durch ein elektronisches Randomisierungssystem im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und einer der drei Behandlungsgruppen, zugeteilt:

- Gruppe A: Beobachtung für 48 Wochen gefolgt von Bulevirtid (BLV) 10 mg für 96 Wochen
- Gruppe B: BLV 2 mg für 144 Wochen
- Gruppe C: BLV 10 mg für 144 Wochen

Die Stratifizierung erfolgte nach Vorliegen einer Leberzirrhose (ja/nein).

Für die Nutzenbewertung wurde am 01.09.2025 der Vergleich zwischen Gruppe B (BLV) und Gruppe A (zweckmäßige Vergleichstherapie, zVT) nach 48-wöchiger Behandlung eingereicht. Ergänzend wurden Ergebnisse von Gruppe B nach 96 Wochen Behandlung dargestellt. Im Folgenden wird Gruppe B als BLV-Arm und Gruppe A als zVT-Arm bezeichnet. Gruppe C ist aufgrund der nicht zulassungskonformen Dosierung für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht relevant und wird im Folgenden nicht weiter dargestellt.

Der Behandlungszeitraum beträgt 144 Wochen. An die Behandlungsdauer schloss sich eine 96-wöchige Nachbeobachtungszeit ohne BLV-Therapie an.

Die vorliegenden Auswertungen bilden die finalen Ergebnisse nach Abschluss der 96-wöchigen Nachbeobachtungszeit ab und basieren auf dem finalen Datenschnitt vom 30.05.2025 der nach Beobachtungsperiode von insgesamt 240 Wochen durchgeführt wurde. Dargestellt werden insbesondere die für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse. Die vollständige Darstellung aller vorhandenen Auswertungen zum finalen Datenschnitt sind dem Studienbericht zu entnehmen (¹Gilead Sciences Inc., 2025).

Die jeweilige Operationalisierung und die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der im Folgenden dargestellten Endpunkte ist Modul 4 A des Dossiers zu BLV (Behandlung einer chronischen HDV-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung) zu entnehmen (²Gilead Sciences GmbH, 2025).

1.1.1 Endpunkte – RCT

1.1.1.1 Mortalität – RCT

Im vergleichenden Behandlungszeitraum der Studie MYR301 (zu Woche 48) ist in keinem der Behandlungsarme ein Patient verstorben. Im nicht-vergleichenden Behandlungszeitraum der Studie MYR301 (Woche 144) ist im zVT-Behandlungsarm ein Patient verstorben. Während der 96-wöchigen Nachbeobachtungszeit (Woche 240) wurde kein weiterer Todesfall dokumentiert.

1.1.1.2 Morbidität – RCT

1.1.1.2.1 Virologisches und biochemisches Ansprechen – RCT

Tabelle 1: Ergebnisse für Ansprechen aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Woche 48 – Vergleichender Behandlungszeitraum			
Kombiniertes Ansprechen (HDV-RNA und ALT-Normalisierung) ^a	22/49 (44,9)	1/51 (2,0)	22,90 [3,21; 163,42], 0,0018 40,74 [5,20; 319,00], 0,0004 0,43 [0,29; 0,57], <0,0001
Virologisches Ansprechen (HDV-RNA) ^b	36/49 (73,5)	2/51 (3,9)	18,73 [4,77; 73,64], <0,0001 67,85 [14,41; 319,53], <0,0001 0,70 [0,56; 0,83], <0,0001
Nicht-nachweisbare HDV-RNA	6/49 (12,2)	0/51 (0,0)	13,52 [0,78; 233,76], 0,0733 15,39 [0,84; 281,01], 0,0651 0,12 [0,03; 0,21], 0,0089
Abfall der Viruslast um ≥ 2 log ₁₀	36/49 (73,5)	2/51 (3,9)	18,73 [4,77; 73,64], <0,0001 67,85 [14,41; 319,53], <0,0001 0,70 [0,56; 0,83], <0,0001
Biochemisches Ansprechen ^c	25/49 (51,0)	6/51 (11,8)	4,34 [1,95; 9,65], 0,0003 7,81 [2,82; 21,65], <0,0001 0,39 [0,23; 0,56], <0,0001
Woche 144 – Ab Woche 48 nicht-vergleichender Behandlungszeitraum			
Kombiniertes Ansprechen (HDV-RNA und ALT-Normalisierung) ^a	28/49 (57,1)		-
Virologisches Ansprechen (HDV-RNA) ^b	36/49 (73,5)		-
Nicht-nachweisbare HDV-RNA	14/49 (28,6)		-

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Abfall der Viruslast um $\geq 2 \log_{10}$	36/49 (73,5)	-	-
Biochemisches Ansprechen ^c	29/49 (59,2)	-	-
Woche 240 – Nicht-vergleichender Nachbeobachtungszeitraum^d			
Kombiniertes Ansprechen (HDV-RNA und ALT-Normalisierung) ^a	12/49 (24,5)	-	-
Virologisches Ansprechen (HDV-RNA) ^b	16/49 (32,7)	-	-
Nicht-nachweisbare HDV-RNA ^c	10/49 (20,4)	-	-
Abfall der Viruslast um $\geq 2 \log_{10}$	16/49 (32,7)	-	-
Biochemisches Ansprechen ^c	12/49 (24,5)	-	-
In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.			
a: Das virologische und biochemische Ansprechen wurde definiert als nicht-nachweisbare HDV-RNA (<Nachweisgrenze) oder Abfall der Viruslast um $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL im Vergleich zu Baseline und Normalisierung der ALT. b: Das virologische Ansprechen (HDV-RNA) wurde definiert als nicht-nachweisbare HDV-RNA (Limit of Detection: 6 IU/mL) oder Abfall der Viruslast um $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL von Baseline. c: Das biochemische Ansprechen (ALT-Normalisierung) wurde definiert als ALT innerhalb des Normalbereichs. d: Entspricht dem Zeitpunkt 96 Wochen nach dem geplanten Ende der BLV-Behandlung. e: Entspricht dem anhaltenden virologischen Ansprechen nach 96 Wochen (SVR96, Sustained Virological Response).			
ALT=Alanin-Aminotransferase, BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FAS=Full-Analysis-Set, HDV=Hepatitis-D-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NB=Nicht berechnet, OR=Odds Ratio, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RD=Risikodifferenz, RNA=Ribonukleinsäure, RR=Relatives Risiko, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie			

Zum Ende des vergleichenden Behandlungszeitraums (Woche 48) lag bei 44,9% der BLV- und 2,0% der zVT-Patienten ein kombiniertes Ansprechen (HDV-RNA und ALT-Normalisierung) vor; der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von BLV (RR [95%-KI]: 22,90 [3,21; 163,42], p=0,0018). Im weiteren Verlauf der Behandlung mit BLV stieg der Anteil an Patienten mit kombiniertem Ansprechen (HDV-RNA und ALT-Normalisierung) zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) auf 57,1%

an. Zu Woche 240 (nach 96 Wochen Nachbeobachtung ohne BLV-Therapie) lag das kombinierte Ansprechen bei 24,5%. Das kombinierte Ansprechen nahm entsprechend ohne BLV-Therapie ab.

Im Rahmen des kombinierten Ansprechens (HDV-RNA und ALT-Normalisierung) zeigte sich zum Ende des vergleichenden Behandlungszeitraums zu Woche 48 bei 73,5% der BLV-Patienten und 3,9% der zVT-Patienten ein virologisches Ansprechen (HDV-RNA); der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von BLV (RR [95%-KI]: 18,73 [4,77; 73,64], $p < 0,0001$). Im Verlauf der Studie bis Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) lag das virologische Ansprechen (HDV-RNA) der BLV-Patienten zu Woche 144 (nicht-vergleichender Zeitraum) bei 73,5% und bestätigt das Ergebnis das anhaltende Ansprechen. Zu Woche 240 (nach 96 Wochen Nachbeobachtung ohne BLV-Therapie) lag das virologische Ansprechen (HDV-RNA) hingegen nur bei 32,7%. Das virologische Ansprechen nahm entsprechend ohne BLV-Therapie ab.

Ein biochemisches Ansprechen lag zu Woche 48 (Ende vergleichender Behandlungszeitraum) bei 51,0% der BLV- und 11,8% der zVT-Patienten vor; der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von BLV (RR [95%-KI]: 4,34 [1,95; 9,65], $p = 0,0003$). Das biochemische Ansprechen zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) stieg im BLV-Arm auf 59,2%. Zu Woche 240 (nach 96 Wochen Nachbeobachtung ohne BLV-Therapie) lag das biochemische Ansprechen bei 24,5%. Das biochemische Ansprechen nahm entsprechend ohne BLV-Therapie ab.

Tabelle 2: Ergebnisse für die HDV-RNA-Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)

BLV			zVT			BLV vs. zVT	
N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
Woche 48 – Vergleichender Behandlungszeitraum							
49 ^a	5,10 (1,19)	-2,63 (0,18)	51	5,08 (1,36)	-0,03 (0,17)	-2,60 [-3,09; -2,11] <0,0001	-2,09 [-2,58; -1,60]
Woche 144 – Ab Woche 48 nicht-vergleichender Behandlungszeitraum							
45 ^b	5,10 (1,19)	-3,20 (1,63)	-				
Woche 240 – Nicht-vergleichender Nachbeobachtungszeitraum							
28 ^c	5,10 (1,19)	-2,44 (2,22)	-				
In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.							

BLV			zVT			BLV vs. zVT	
N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
a: N beschreibt die Anzahl der Patienten, die in das MMRM eingeschlossen wurden, d. h. alle Patienten mit Baselinewerten und mindestens einer Visite nach Baseline bis Woche 48. b: N beschreibt die Anzahl der Patienten mit Visite und erhobenem Wert zu Woche 144. c: N beschreibt die Anzahl der Patienten mit Visite und erhobenem Wert zu Woche 240.							
BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FAS=Full-Analysis-Set, HDV=Hepatitis-D-Virus, KI=Konfidenzintervall, LS-MW=Kleinste-Quadrat-Mittelwert, LS-MWD=Kleinste-Quadrat-Mittelwertdifferenz, MMRM=Mixed Effect Model Repeat Measurement, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RNA=Ribonukleinsäure, SD=Standardabweichung, SE=Standardfehler, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie							

In der Studie MYR301 zeigte sich unter BLV im Vergleich zur zVT bis Woche 48 (Ende vergleichender Behandlungszeitraum) ein stärkerer mittlerer Abfall der HDV-RNA (LS-MWD [95%-KI]: -2,60 [-3,09; -2,11]); der Vorteil ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$) und klinisch relevant (SMD [95%-KI]: -2,09 [-2,58; -1,60]). Die mittlere Veränderung der HDV-RNA lag zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) bei -3,20 log₁₀ IU/mL bei den BLV-Patienten. Zu Woche 240 (nach 96 Wochen Nachbeobachtung ohne BLV-Therapie) lag die mittlere Veränderung der HDV-RNA bei -2,44 log₁₀ IU/mL und nahm entsprechend ohne BLV-Therapie wieder ab.

Tabelle 3: Ergebnisse für die ALT-Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)

BLV			zVT			BLV vs. zVT	
N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
Woche 48 – Vergleichender Behandlungszeitraum							
49 ^a	107,90 (62,52)	-64,13 (5,00)	51 ^a	101,63 (61,88)	-25,39 (4,92)	-38,75 [-52,57; -24,92] <0,0001	-1,10 [-1,52; -0,67]
Woche 144 – Ab Woche 48 nicht-vergleichender Behandlungszeitraum							
45 ^b	107,90 (62,52)	-62,11 (73,24)	-				
Woche 240 – Nicht-vergleichender Nachbeobachtungszeitraum							
28 ^c	107,90 (62,52)	-59 (86,1)	-				
In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.							

BLV			zVT			BLV vs. zVT	
N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
a: N beschreibt die Anzahl der Patienten, die in das MMRM eingeschlossen wurden, d. h. alle Patienten mit Baselinewerten und mindestens einer Visite nach Baseline bis Woche 48. b: N beschreibt die Anzahl der Patienten mit Visite und erhobenem Wert zu Woche 144. c: N beschreibt die Anzahl der Patienten mit Visite und erhobenem Wert zu Woche 240.							
ALT=Alanin-Aminotransferase, BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FAS=Full-Analysis-Set, KI=Konfidenzintervall, LS-MW=Kleinste-Quadrate-Mittelwert, LS-MWD=Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz, MMRM=Mixed Effect Model Repeat Measurement, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, SD=Standardabweichung, SE=Standardfehler, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie							

In Studie MYR301 führte die Behandlung mit BLV im Vergleich zur zVT zu einem stärkeren Abfall der ALT (LS-MWD [95%-KI]: -38,75 [-52,57; -24,92]) zum Ende des vergleichenden Behandlungszeitraums zu Woche 48. Der Vorteil ist statistisch signifikant zugunsten von BLV ($p < 0,0001$) und klinisch relevant (SMD [95%-KI]: -1,10 [-1,52; -0,67]). Die mittlere Veränderung der ALT ab Baseline zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) lag bei -62,11 U/L bei den BLV-Patienten. Zu Woche 240 (nach 96 Wochen Nachbeobachtung ohne BLV-Therapie) lag die mittlere Veränderung der ALT bei -59 U/L. und nahm entsprechend ohne BLV-Therapie wieder ab.

1.1.1.2.2 EQ-VAS – RCT

Tabelle 4: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des EQ-VAS nach Erhebungszeitraum (Studie MYR301, FAS)

Erhebungszeitraum	BLV		zVT	
	N	n (%)	N	n (%)
Baseline	49	48 (98,0)	51	51 (100,0)
Woche 24	49	48 (98,0)	51	46 (90,2)
Woche 40	49	44 (89,8)	51	48 (94,1)
Woche 48	49	48 (98,0)	51	50 (98,0)
Woche 144	49	44 (89,8)	51	47 (92,2)
Woche 240	49	27 (55,1)	51	26 (50,9)
In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.				
BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, EQ-VAS=European Quality of Life Visual Analogue Scale, FAS=Full-Analysis-Set, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, VAS=Visuelle Analogskala, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Tabelle 5: Ergebnisse für EQ-VAS-Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)

BLV			zVT			BLV vs. zVT	
N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
Woche 48 – Vergleichender Behandlungszeitraum							
48 ^a	73,08 (16,21)	8,59 (1,89)	50	71,98 (18,42)	3,28 (1,84)	5,31 [0,12; 10,50] 0,0449	0,40 [0,00; 0,80]
Woche 144 – Ab Woche 48 nicht-vergleichender Behandlungszeitraum							
44 ^b	73,08 (16,21)	11,43 (18,97)	-				
Woche 240 – Nicht-vergleichender Nachbeobachtungszeitraum							
27 ^c	73,08 (16,21)	9 (20,2)	-				
In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.							
a: N beschreibt die Anzahl der Patienten, die in das MMRM eingeschlossen wurden, d. h. alle Patienten mit Baselinewerten und mindestens einer Visite nach Baseline bis Woche 48.							
b: N beschreibt die Anzahl der Patienten mit Visite und erhobenem Wert zu Woche 144.							
c: N beschreibt die Anzahl der Patienten mit Visite und erhobenem Wert zu Woche 240.							

BLV			zVT			BLV vs. zVT	
N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, EQ-VAS=European Quality of Life Visual Analogue Scale, FAS=Full-Analysis-Set, KI=Konfidenzintervall, LS-MW=Kleinste-Quadrate-Mittelwert, LS-MWD=Kleinste- Quadrate-Mittelwertdifferenz, MMRM=Mixed Effect Model Repeat Measurement, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, SD=Standardabweichung, SE=Standardfehler, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, VAS=Visuelle Analogskala, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie							

Die Behandlung mit BLV führte im Vergleich zur zVT zu einer stärkeren Erhöhung des Scores (LS-MWD [95%-KI]: 5,31 [0,12; 10,50]) zum Ende des vergleichenden Behandlungszeitraums (Woche 48); der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von BLV ($p=0,0449$), jedoch klinisch nicht relevant (SMD [95%-KI]: 0,40 [0,00; 0,80]). Die mittlere Veränderung des EQ-VAS-Scores lag zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) bei 11,43 bei den BLV-Patienten. Zu Woche 240 (nach 96 Wochen Nachbeobachtung ohne BLV-Therapie) lag die mittlere Veränderung des EQ-VAS-Scores gegenüber Baseline bei 9 und nahm entsprechend wieder ab.

1.1.1.2.3 FSS– RCT

Tabelle 6: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des FSS nach Erhebungszeitpunkt (Studie MYR301, FAS)

Erhebungszeitraum	BLV		zVT	
	N	n (%)	N	n (%)
Baseline	49	49 (100,0)	51	51 (100,0)
Woche 24	49	47 (95,9)	51	47 (92,2)
Woche 40	49	43 (87,8)	51	48 (94,1)
Woche 48	49	48 (98,0)	51	50 (98,0)
Woche 144	49	45 (91,8)	51	47 (92,2)
Woche 240	49	28 (57,1)	51	27 (52,9)
In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.				
BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FAS=Full-Analysis-Set, FSS=Fatigue Severity Scale, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie:				

Tabelle 7: Ergebnisse für FSS-Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)

BLV			zVT			BLV vs. zVT	
N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
Woche 48 – Vergleichender Behandlungszeitraum							
49 ^a	3,64 (1,57)	-0,29 (0,20)	50	4,21 (1,59)	0,07 (0,20)	-0,36 [-0,91; 0,20] 0,2047	-0,25 [-0,65; 0,14]
Woche 144 – Ab Woche 48 nicht-vergleichender Behandlungszeitraum							
45 ^b	3,64 (1,57)	-1,06 (1,82)	-				
Woche 240 – Nicht-vergleichender Nachbeobachtungszeitraum							
28 ^c	3,64 (1,57)	-0,58 (1,86)	-				
In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.							
a: N beschreibt die Anzahl der Patienten, die in das MMRM eingeschlossen wurden, d. h. alle Patienten mit Baselinewerten und mindestens einer Visite nach Baseline bis Woche 48. b: N beschreibt die Anzahl der Patienten mit Visite und erhobenem Wert zu Woche 144. c: N beschreibt die Anzahl der Patienten mit Visite und erhobenem Wert zu Woche 240.							

BLV			zVT			BLV vs. zVT	
N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FSS=Fatigue Severity Scale, FAS=Full-Analysis-Set, KI=Konfidenzintervall, LS-MW=Kleinste-Quadrate-Mittelwert, LS-MWD=Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz, MMRM=Mixed Effect Model Repeat Measurement, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, SD=Standardabweichung, SE=Standardfehler, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie							

Die Behandlung mit BLV führte im Vergleich zur zVT zu einer geringen mittleren Veränderung (LS-MWD [95%-KI]: -0,36 [-0,91; 0,20]) zum Ende des vergleichenden Behandlungszeitraums (Woche 48); der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant ($p=0,2047$). Die mittlere Veränderung des FSS-Scores lag zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) bei -1,06 bei den BLV-Patienten. Zu Woche 240 (nach 96 Wochen Nachbeobachtung ohne BLV-Therapie) lag die mittlere Veränderung des FSS-Scores bei -0,58 und nahm entsprechend wieder ab.

1.1.1.3 HQLQ – RCT

Tabelle 8: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des HQLQ (SF-36) nach Erhebungszeitpunkt (Studie MYR301, FAS)

Erhebungszeitraum	BLV		zVT	
	N	n (%)	N	n (%)
Körperlicher Summenscore				
Baseline	49	49 (100,0)	51	51 (100,0)
Woche 24	49	48 (98,0)	51	46 (90,2)
Woche 40	49	44 (89,8)	51	47 (92,2)
Woche 48	49	47 (95,9)	51	49 (96,1)
Woche 144	49	45 (91,8)	51	47 (92,2)
Woche 240	49	28 (57,1)	51	27 (52,9)
Psychischer Summenscore				
Baseline	49	49 (100,0)	51	51 (100,0)
Woche 24	49	48 (98,0)	51	46 (90,2)
Woche 40	49	44 (89,8)	51	47 (92,2)
Woche 48	49	47 (95,9)	51	49 (96,1)
Woche 144	49	45 (91,8)	51	47 (92,2)
Woche 240	49	28 (57,1)	51	27 (52,9)
Körperliche Funktionsfähigkeit				
Baseline	49	49 (100,0)	51	51 (100,0)
Woche 24	49	48 (98,0)	51	47 (92,2)
Woche 40	49	44 (89,8)	51	47 (92,2)
Woche 48	49	48 (98,0)	51	49 (96,1)
Woche 144	49	45 (91,8)	51	47 (92,2)
Woche 240	49	28 (57,1)	51	27 (52,9)
Körperliche Rollenfunktion				
Baseline	49	49 (100,0)	51	51 (100,0)
Woche 24	49	48 (98,0)	51	46 (90,2)
Woche 40	49	44 (89,8)	51	47 (92,2)
Woche 48	49	48 (98,0)	51	49 (96,1)
Woche 144	49	45 (91,8)	51	47 (92,2)
Woche 240	49	28 (57,1)	51	27 (52,9)
Körperliche Schmerzen				
Baseline	49	49 (100,0)	51	51 (100,0)
Woche 24	49	48 (98,0)	51	47 (92,2)

Erhebungszeitraum	BLV		zVT	
	N	n (%)	N	n (%)
Woche 40	49	44 (89,8)	51	47 (92,2)
Woche 48	49	48 (98,0)	51	49 (96,1)
Woche 144	49	45 (91,8)	51	47 (92,2)
Woche 240	49	28 (57,1)	51	27 (52,9)
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung				
Baseline	49	49 (100,0)	51	51 (100,0)
Woche 24	49	48 (98,0)	51	47 (92,2)
Woche 40	49	44 (89,8)	51	47 (92,2)
Woche 48	49	48 (98,0)	51	49 (96,1)
Woche 144	49	45 (91,8)	51	47 (92,2)
Woche 240	49	28 (57,1)	51	27 (52,9)
Vitalität				
Baseline	49	49 (100,0)	51	51 (100,0)
Woche 24	49	48 (98,0)	51	47 (92,2)
Woche 40	49	44 (89,8)	51	47 (92,2)
Woche 48	49	47 (95,9)	51	49 (96,1)
Woche 144	49	45 (91,8)	51	47 (92,2)
Woche 240	49	28 (57,1)	51	27 (52,9)
Soziale Funktionsfähigkeit				
Baseline	49	49 (100,0)	51	51 (100,0)
Woche 24	49	48 (98,0)	51	46 (90,2)
Woche 40	49	44 (89,8)	51	47 (92,2)
Woche 48	49	48 (98,0)	51	49 (96,1)
Woche 144	49	45 (91,8)	51	47 (92,2)
Woche 240	49	28 (57,1)	51	27 (52,9)
Emotionale Rollenfunktion				
Baseline	49	49 (100,0)	51	51 (100,0)
Woche 24	49	48 (98,0)	51	46 (90,2)
Woche 40	49	44 (89,8)	51	47 (92,2)
Woche 48	49	48 (98,0)	51	49 (96,1)
Woche 144	49	45 (91,8)	51	47 (92,2)
Woche 240	49	28 (57,1)	51	27 (52,9)
Psychisches Wohlbefinden				
Baseline	49	49 (100,0)	51	51 (100,0)

Erhebungszeitraum	BLV		zVT	
	N	n (%)	N	n (%)
Woche 24	49	48 (98,0)	51	47 (92,2)
Woche 40	49	44 (91,8)	51	47 (92,2)
Woche 48	49	47 (95,9)	51	49 (96,1)
Woche 144	49	45 (91,8)	51	47 (92,2)
Woche 240	49	28 (57,1)	51	27 (52,9)
In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.				
BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FAS=Full-Analysis-Set, HQLQ=Hepatitis Quality of Life Questionnaire™, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, SF=Short Form, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Tabelle 9: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) nach Erhebungszeitpunkt (Studie MYR301, FAS)

Erhebungszeitraum	BLV		zVT	
	N	n (%)	N	n (%)
Gesundheitliche Probleme				
Baseline	49	49 (100,0)	51	50 (98,0)
Woche 24	49	48 (98,0)	51	46 (90,2)
Woche 40	49	44 (89,8)	51	47 (92,2)
Woche 48	49	48 (98,0)	51	49 (96,1)
Woche 144	49	45 (91,8)	51	47 (92,2)
Woche 240	49	28 (57,1)	51	27 (52,9)
Positives Wohlbefinden				
Baseline	49	49 (100,0)	51	51 (100,0)
Woche 24	49	47 (95,9)	51	47 (92,2)
Woche 40	49	44 (89,8)	51	47 (92,2)
Woche 48	49	48 (98,0)	51	49 (96,1)
Woche 144	49	45 (91,8)	51	47 (92,2)
Woche 240	49	28 (57,1)	51	27 (52,9)
Hepatitis-spezifische gesundheitliche Probleme				
Baseline	49	49 (100,0)	51	51 (100,0)
Woche 24	49	48 (98,0)	51	47 (92,2)
Woche 40	49	44 (89,8)	51	47 (92,2)
Woche 48	49	48 (98,0)	51	49 (96,1)
Woche 144	49	45 (91,8)	51	47 (92,2)
Woche 240	49	28 (57,1)	51	27 (52,9)

Erhebungszeitraum	BLV		zVT	
	N	n (%)	N	n (%)
Hepatitis-spezifische Einschränkungen				
Baseline	49	49 (100,0)	51	51 (100,0)
Woche 24	49	48 (98,0)	51	47 (92,2)
Woche 40	49	44 (89,8)	51	47 (92,2)
Woche 48	49	48 (98,0)	51	49 (96,1)
Woche 144	49	45 (91,8)	51	47 (92,2)
Woche 240	49	28 (57,1)	51	27 (52,9)
In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.				
BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FAS=Full-Analysis-Set, HQLQ=Hepatitis Quality of Life Questionnaire™, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Tabelle 10: Ergebnisse für HQLQ (SF-36) Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)

BLV			zVT			BLV vs. zVT	
N ^a	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N ^a	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
Woche 48 – Vergleichender Behandlungszeitraum							
<i>Veränderung des körperlichen Summenscore</i>							
49	52,25 (5,69)	1,74 (0,74)	49	50,30 (7,49)	0,32 (0,73)	1,42 [-0,63; 3,47] 0,1734	0,27 [-0,12; 0,67]
<i>Veränderung des psychischen Summenscore</i>							
49	45,92 (10,14)	3,92 (1,12)	49	45,49 (10,09)	1,32 (1,10)	2,60 [-0,49; 5,69] 0,0979	0,33 [-0,07; 0,73]
<i>Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit</i>							
49	84,59 (15,17)	4,15 (1,82)	50	79,29 (21,59)	0,34 (1,81)	3,81 [-1,26; 8,88] 0,1396	0,30 [-0,10; 0,69]
<i>Veränderung der körperlichen Rollenfunktion</i>							
49	76,66 (19,30)	6,21 (2,57)	49	70,96 (25,95)	-1,51 (2,55)	7,72 [0,59; 14,86] 0,0340	0,43 [0,03; 0,83]
<i>Körperliche Schmerzen Veränderung</i>							

BLV			zVT			BLV vs. zVT	
N ^a	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N ^a	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
49	77,98 (24,31)	5,58 (2,78)	50	78,49 (24,51)	2,86 (2,75)	2,72 [-4,99; 10,44] 0,4863	0,14 [-0,26; 0,53]
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung Veränderung							
49	59,12 (19,39)	8,55 (2,28)	50	53,78 (20,19)	3,07 (2,26)	5,48 [-0,86; 11,82] 0,0897	0,34 [-0,06; 0,74]
Vitalität Veränderung							
49	60,71 (19,18)	7,01 (2,30)	50	57,92 (20,18)	2,86 (2,27)	4,15 [-2,22; 10,52] 0,1997	0,26 [-0,14; 0,65]
Soziale Funktionsfähigkeit Veränderung							
49	79,08 (22,15)	5,94 (2,55)	49	75,74 (24,29)	1,32 (2,53)	4,62 [-2,48; 11,71] 0,2002	0,26 [-0,14; 0,66]
Emotionale Rollenfunktion Veränderung							
49	74,66 (24,82)	7,19 (2,62)	49	74,18 (26,52)	0,44 (2,60)	6,67 [-0,52; 14,04] 0,0686	0,37 [-0,03; 0,77]
Veränderung des psychischen Wohlbefindens							
49	66,22 (17,66)	8,67 (2,17)	50	64,61 (18,73)	3,24 (2,14)	5,42 [-0,59; 11,44] 0,0766	0,35 [-0,04; 0,75]
In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.							
a: N beschreibt die Anzahl der Patienten, die in das MMRM eingeschlossen wurden, d. h. alle Patienten mit Baselinewerten und mindestens einer Visite nach Baseline bis Woche 48.							
BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FAS=Full-Analysis-Set, HQLQ=Hepatitis Quality of Life Questionnaire™, KI=Konfidenzintervall, LS-MW=Kleinste-Quadrate-Mittelwert, LS-MWD=Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz, MMRM=Mixed Effect Model Repeat Measurement, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, SD=Standardabweichung, SE=Standardfehler, SF=Short Form, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie							

Tabelle 11: Ergebnisse für HQLQ (SF-36) Veränderung zu Woche 144 im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)

BLV			zVT	BLV vs. zVT
N ^a	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline MW (SD)		
Woche 144 – Ab Woche 48 nicht-vergleichender Behandlungszeitraum				
<i>Veränderung des körperlichen Summenscore</i>				
45	52,25 (5,69)	2,38 (5,12)		-
<i>Veränderung des psychischen Summenscore</i>				
45	45,92 (10,14)	6,51 (11,37)		-
<i>Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit</i>				
45	84,59 (15,17)	7,89 (15,61)		-
<i>Veränderung der körperlichen Rollenfunktion</i>				
45	76,66 (19,30)	11,67 (19,75)		-
<i>Körperliche Schmerzen Veränderung</i>				
45	77,98 (24,31)	7,47 (22,07)		-
<i>Allgemeine Gesundheitswahrnehmung Veränderung</i>				
45	59,12 (19,39)	8,69 (20,33)		-
<i>Vitalität Veränderung</i>				
45	60,71 (19,18)	12,64 (19,65)		-
<i>Soziale Funktionsfähigkeit Veränderung</i>				
45	79,08 (22,15)	10,28 (22,66)		-
<i>Emotionale Rollenfunktion Veränderung</i>				
45	74,66 (24,82)	12,59 (26,92)		-

BLV			zVT	BLV vs. zVT
N ^a	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline MW (SD)		
Veränderung des psychischen Wohlbefindens				
45	66,22 (17,66)	12,89 (21,07)	-	
In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.				
a: N beschreibt die Anzahl der Patienten mit Visite und erhobenem Wert zu Woche 144.				
BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FAS=Full-Analysis-Set, HQLQ=Hepatitis Quality of Life Questionnaire™, KI=Konfidenzintervall, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, SD=Standardabweichung, SF=Short Form, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Tabelle 12: Ergebnisse für HQLQ (SF-36) Veränderung zu Woche 240 im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)

BLV			zVT	BLV vs. zVT
N ^a	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline MW (SD)		
Woche 240 – Ab Woche 48 nicht-vergleichender Behandlungszeitraum				
Veränderung des körperlichen Summenscore				
28	52,25 (5,69)	0,22 (6,46)	-	
Veränderung des psychischen Summenscore				
28	45,92 (10,14)	5,50 (9,60)	-	
Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit				
28	84,59 (15,17)	3,04 (17,76)	-	
Veränderung der körperlichen Rollenfunktion				
28	76,66 (19,30)	7,81 (23,79)	-	
Körperliche Schmerzen Veränderung				
28	77,98 (24,31)	6 (24,0)	-	

BLV			zVT	BLV vs. zVT
N ^a	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline MW (SD)		
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung Veränderung				
28	59,12 (19,39)	1,3 (19,04)	-	
Vitalität Veränderung				
28	60,71 (19,18)	6,25 (17,18)	-	
Soziale Funktionsfähigkeit Veränderung				
28	79,08 (22,15)	6,7 (20,55)	-	
Emotionale Rollenfunktion Veränderung				
28	74,66 (24,82)	11,90 (23,94)	-	
Veränderung des psychischen Wohlbefindens				
28	66,22 (17,66)	10,89 (20,00)	-	
In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.				
a: N beschreibt die Anzahl der Patienten mit Visite und erhobenem Wert zu Woche 144.				
BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FAS=Full-Analysis-Set, HQLQ=Hepatitis Quality of Life Questionnaire™, KI=Konfidenzintervall, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, SD=Standardabweichung, SF=Short Form, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Die Behandlung mit BLV führte im Vergleich zur zVT im Mittel zu einem stärkeren Anstieg des Scores und damit zu einer verbesserten Lebensqualität in der körperlichen Rollenfunktion (LS-MWD [95%-KI]: 7,72 [0,59; 14,86]) zum Ende des vergleichenden Behandlungszeitraums (Woche 48); der Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,0340$) jedoch klinisch nicht relevant (SMD [95%-KI]: 0,43 [0,03; 0,83]). In den weiteren Scores traten zu Woche 48 (Ende des vergleichenden Behandlungszeitraums) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Im weiteren Verlauf der Behandlung (nicht-vergleichender Behandlungszeitraum bis Woche 144) mit BLV stieg die mittlere Veränderung in allen Scores weiter an. Nach Absetzen der Behandlung sank die mittlere Veränderung in allen Scores im Vergleich zum Behandlungszeitraum zu Woche 240 (nach 96 Wochen Nachbeobachtung ohne BLV-Therapie).

Tabelle 13: Ergebnisse für HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)

BLV			zVT			BLV vs. zVT	
N ^a	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N ^a	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
Woche 48 – Vergleichender Behandlungszeitraum							
<i>Gesundheitliche Probleme Veränderung</i>							
49	61,12 (22,62)	16,80 (2,89)	49	58,30 (26,85)	10,70 (2,86)	6,10 [-1,92; 14,12] 0,1350	0,30 [-0,10; 0,70]
<i>Positives Wohlbefinden Veränderung</i>							
49	66,12 (19,16)	3,30 (2,64)	50	58,82 (22,40)	1,91 (2,59)	1,39 [-5,92; 8,70] 0,7074	0,08 [-0,32; 0,47]
<i>Veränderung des Hepatitis-spezifischen gesundheitlichen Probleme</i>							
49	56,02 (26,22)	21,76 (2,97)	50	52,35 (29,99)	12,67 (2,95)	9,09 [0,83; 17,35] 0,0312	0,43 [0,03; 0,83]
<i>Hepatitis-spezifische Einschränkungen Veränderung</i>							
49	75,78 (24,82)	10,31 (2,59)	50	70,59 (28,73)	2,71 (2,57)	7,60 [0,41; 14,79] 0,0384	0,42 [0,02; 0,81]
In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.							
a: N beschreibt die Anzahl der Patienten, die in das MMRM eingeschlossen wurden, d. h. alle Patienten mit Baselinewerten und mindestens einer Visite nach Baseline bis Woche 48.							
BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FAS=Full-Analysis-Set, HQLQ=Hepatitis Quality of Life Questionnaire™, KI=Konfidenzintervall, LS-MW=Kleinste-Quadrate-Mittelwert, LS-MWD=Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz, MMRM=Mixed Effect Model Repeat Measurement, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, SD=Standardabweichung, SE=Standardfehler, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie							

Tabelle 14: Ergebnisse für HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) Veränderung zu Woche 144 im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)

BLV			zVT	BLV vs. zVT
N ^a	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline MW (SD)		
Woche 144 – Ab Woche 48 nicht-vergleichender Behandlungszeitraum				
<i>Gesundheitliche Probleme Veränderung</i>				
45	61,12 (22,62)	23,00 (23,44)		-
<i>Positives Wohlbefinden Veränderung</i>				
45	66,12 (19,16)	5,33 (19,78)		-
<i>Veränderung des Hepatitis-spezifischen gesundheitlichen Probleme</i>				
43	56,02 (26,22)	26,74 (30,55)		-
<i>Hepatitis-spezifische Einschränkungen Veränderung</i>				
45	75,78 (24,82)	14,22 (22,86)		-
In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.				
A: N beschreibt die Anzahl der Patienten mit Visite und erhobenem Wert zu Woche 144.				
BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FAS=Full-Analysis-Set, HQLQ=Hepatitis Quality of Life Questionnaire™, KI=Konfidenzintervall, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, SD=Standardabweichung, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Tabelle 15: Ergebnisse für HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) Veränderung zu Woche 240 im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)

BLV			zVT	BLV vs. zVT
N ^a	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline MW (SD)		
Woche 240 – Nicht-vergleichender Nachbeobachtungszeitraum				
<i>Gesundheitliche Probleme Veränderung</i>				
28	61,12 (22,62)	17 (26,2)		-
<i>Positives Wohlbefinden Veränderung</i>				
28	66,12 (19,16)	2 (19,0)		-
<i>Veränderung des Hepatitis-spezifischen gesundheitlichen Probleme</i>				
28	56,02 (26,22)	20 (26,0)		-
<i>Hepatitis-spezifische Einschränkungen Veränderung</i>				
28	75,78 (24,82)	10,48 (24,37)		-
In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.				
a: N beschreibt die Anzahl der Patienten mit Visite und erhobenem Wert zu Woche 240.				
BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FAS=Full-Analysis-Set, HQLQ=Hepatitis Quality of Life Questionnaire™, KI=Konfidenzintervall, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, SD=Standardabweichung, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Zum Ende des vergleichenden Behandlungszeitraums (Woche 48) führte die Behandlung mit BLV im Vergleich zur zVT zu einer größeren mittleren Veränderung und damit zu einer Verbesserung der Lebensqualität im Item Veränderung des Hepatitis-spezifischen gesundheitlichen Probleme (LS-MWD [95%-KI]: 9,09 [0,83; 17,35]); der Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,0312$), jedoch klinisch nicht relevant (SMD [95%-KI]: 0,43 [0,03; 0,83]). Zudem führte die Behandlung mit BLV zu einer größeren mittleren Veränderung hinsichtlich der Hepatitis-spezifischen Einschränkungen (LS-MWD [95%-KI]: 7,60 [0,41; 14,79]); der Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,0384$), jedoch klinisch nicht relevant (SMD [95%-KI]: 0,42 [0,02; 0,81]). In den weiteren Scores traten zu Woche 48 (Ende des vergleichenden Behandlungszeitraums) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Zu Woche 144 (Ende des nicht-vergleichenden Behandlungszeitraums) zeigten sich ähnliche mittlere Veränderungen der Scores wie zu Woche

48. Nach Absetzen der Behandlung sank die mittlere Veränderung in allen Scores im Vergleich zum Behandlungszeitraum zu Woche 240 (nach 96 Wochen Nachbeobachtung ohne BLV-Therapie).

1.1.1.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT**1.1.1.4.1 Gesamtraten UE**

Tabelle 16: Ergebnisse für UE (Gesamtraten) aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, SAS)

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Woche 48 – Vergleichender Behandlungszeitraum			
Jegliche UE (ergänzend)	41/49 (83,7)	41/51 (80,4)	1,04 [0,87; 1,25], 0,6691 1,25 [0,45; 3,49], 0,6698 0,03 [-0,12; 0,18], 0,6687
SUE	2/49 (4,1)	1/51 (2,0)	2,08 [0,19; 22,23], 0,5440 2,13 [0,19; 24,25], 0,5431 0,02 [-0,05; 0,09], 0,5363
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad <3) (ergänzend)	41/49 (83,7)	41/51 (80,4)	1,04 [0,87; 1,25], 0,6691 1,25 [0,45; 3,49], 0,6698 0,03 [-0,12; 0,18], 0,6687
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	5/49 (10,2)	4/51 (7,8)	1,30 [0,37; 4,56], 0,6811 1,34 [0,34; 5,29], 0,6808 0,02 [-0,09; 0,14], 0,6805
UE, die zum Therapieabbruch führten	0/49 (0,0)	0/51 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA
Woche 144 – Ab Woche 48 nicht-vergleichender Behandlungszeitraum			
Jegliche UE (ergänzend)	48/49 (98,0)		-
SUE	3/49 (6,1)		-
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad <3) (ergänzend)	48/49 (98,0)		-
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	12/49 (24,5)		-
UE, die zum Therapieabbruch führten	0/49 (0,0)		-
In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.			

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA=Nicht auswertbar, NB=Nicht berechnet, OR=Odds Ratio, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAS=Safety-Analysis-Set, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie			

Tabelle 17: Ergebnisse für UE (Gesamtraten) aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, SAS, nicht-vergleichender Nachbeobachtungszeitraum Woche 145 bis Woche 240)

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Woche 240 – Nicht-vergleichender Nachbeobachtungszeitraum			
Jegliche UE (ergänzend)	33/46 (71,7)	-	-
SUE	7/46 (15,2)	-	-
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad <3) (ergänzend)	NB	-	-
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	10/46 (21,7)	-	-
In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.			
BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA=Nicht auswertbar, NB=Nicht berechnet, OR=Odds Ratio, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAS=Safety-Analysis-Set, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie			

In der Studie MYR301 zeigten sich im vergleichenden Behandlungszeitraum zu Woche 48 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen BLV vs. zVT hinsichtlich jeglicher UE, SUE, nicht schwerer UE, schwerer UE und UE, die zum Therapieabbruch führten. Im weiteren Verlauf der Studie zeigten sich zu Woche 144 (nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) vergleichbare Ereignisraten wie zu Woche 48. Auch nach Absetzen der Behandlung (nach 96 Wochen Nachbeobachtung ohne BLV-Therapie zu Woche 240) lagen die Raten jeglicher UE, einschließlich schwerer UE und SUE, in einem vergleichbaren Bereich. In diesem Zeitraum traten keine neuen Todesfälle auf.

1.1.1.4.2 UE nach SOC und PT

Tabelle 18: Ergebnisse für jegliche UE (ergänzend) nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, SAS)

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Woche 48 – Vergleichender Behandlungszeitraum			
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	18/49 (36,7)	16/51 (31,4)	1,17 [0,68; 2,02], 0,5722 1,27 [0,55; 2,91], 0,5718 0,05 [-0,13; 0,24], 0,5712
PT Leukopenie	7/49 (14,3)	10/51 (19,6)	0,73 [0,30; 1,76], 0,4820 0,68 [0,24; 1,97], 0,4803 -0,05 [-0,20; 0,09], 0,4766
PT Thrombozytopenie	5/49 (10,2)	8/51 (15,7)	0,65 [0,23; 1,85], 0,4205 0,61 [0,19; 2,02], 0,4183 -0,05 [-0,19; 0,08], 0,4119
PT Eosinophilie	5/49 (10,2)	0/51 (0,0)	11,44 [0,65; 201,55], 0,0959 12,73 [0,68; 236,68], 0,0880 0,10 [0,02; 0,19], 0,0183
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8/49 (16,3)	4/51 (7,8)	2,08 [0,67; 6,47], 0,2053 2,29 [0,64; 8,17], 0,2008 0,08 [-0,04; 0,21], 0,1908
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15/49 (30,6)	2/51 (3,9)	7,81 [1,88; 32,37], 0,0046 10,81 [2,32; 50,36], 0,0024 0,27 [0,13; 0,41], 0,0002
PT Fatigue	5/49 (10,2)	1/51 (2,0)	5,20 [0,63; 42,96], 0,1257 5,68 [0,64; 50,51], 0,1191 0,08 [-0,01; 0,18], 0,0820
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11/49 (22,4)	14/51 (27,5)	0,82 [0,41; 1,62], 0,5652 0,77 [0,31; 1,90], 0,5641 -0,05 [-0,22; 0,12], 0,5624
SOC Untersuchungen	11/49 (22,4)	9/51 (17,6)	1,27 [0,58; 2,80], 0,5499 1,35 [0,50; 3,61], 0,5492 0,05 [-0,11; 0,20], 0,5484
SOC Erkrankungen des Nervensystems	11/49 (22,4)	0/51 (0,0)	23,92 [1,45; 395,20], 0,0265 30,77 [1,76; 538,33], 0,0190 0,22 [0,11; 0,34], 0,0002
PT Kopfschmerzen	9/49 (18,4)	0/51 (0,0)	19,76 [1,18; 330,58], 0,0379 24,16 [1,37; 427,59], 0,0298 0,18 [0,08; 0,29], 0,0009
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	9/49 (18,4)	1/51 (2,0)	9,37 [1,23; 71,21], 0,0306 11,25 [1,37; 92,55], 0,0244 0,16 [0,05; 0,28], 0,0051
PT Pruritus	6/49 (12,2)	0/51 (0,0)	13,52 [0,78; 233,76], 0,0733 15,39 [0,84; 281,01], 0,0651 0,12 [0,03; 0,21], 0,0089

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9/49 (18,4)	14/51 (27,5)	0,67 [0,32; 1,40], 0,2872 0,59 [0,23; 1,54], 0,2832 -0,09 [-0,25; 0,07], 0,2764
PT Vitamin D-Mangel	7/49 (14,3)	13/51 (25,5)	0,56 [0,24; 1,29], 0,1720 0,49 [0,18; 1,35], 0,1663 -0,11 [-0,27; 0,04], 0,1555
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	7/49 (14,3)	2/51 (3,9)	3,64 [0,80; 16,69], 0,0959 4,08 [0,80; 20,73], 0,0896 0,10 [-0,01; 0,22], 0,0685
Woche 144 – Ab Woche 48 nicht-vergleichender Behandlungszeitraum			
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	21/49 (42,9)		-
PT Leukopenie	10/49 (20,4)		-
PT Thrombozytopenie	10/49 (20,4)		-
PT Eosinophilie	5/49 (10,2)		-
PT Lymphopenie	8/49 (16,3)		-
PT Neutropenie	8/49 (16,3)		-
PT Anämie	5/49 (10,2)		-
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15/49 (30,6)		-
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17/49 (34,7)		-
PT Fatigue	7/49 (14,3)		-
SOC Untersuchungen	23/49 (46,9)		-
PT Alaninaminotransferase erhöht	5/49 (10,2)		-

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
SOC Erkrankungen des Nervensystems	13/49 (26,5)		-
PT Kopfschmerzen	10/49 (20,4)		-
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5/49 (10,2)		-
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5/49 (10,2)		-
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	13/49 (26,5)		-
PT Pruritus	6/49 (12,2)		-
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	23/49 (46,9)		-
PT Vitamin D-Mangel	22/49 (44,9)		-
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	14/49 (28,6)		-
PT Arthralgie	7/49 (14,3)		-
Herzerkrankungen	6/49 (12,2)		-
Leber- und Gallenerkrankungen	7/49 (14,3)		-
Infektionen und parasitärer Erkrankungen	14/49 (28,6)		-
PT COVID-19	5/49 (10,2)		-
PT Nasopharyngitis	5/49 (10,2)		-
Gefäßerkrankungen	5/49 (10,2)		-

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.			
BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NB=Nicht berechnet, OR=Odds Ratio, PT=Preferred Term, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAS=Safety-Analysis-Set, SOC=Systemorganklasse, UE=Unerwünschtes Ereignis, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie			

Tabelle 19: Ergebnisse für jegliche UE (ergänzend) nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, SAS, nicht-vergleichender Nachbeobachtungszeitraum Woche 145 bis Woche 240)

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Woche 240 – Nicht-vergleichender Nachbeobachtungszeitraum			
PT Alanin-Aminotransferase erhöht	19/46 (41,3)		-
PT Aspartat-Aminotransferase erhöht	17/46 (37,0)		-
PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht	8/46 (17,0)		-
PT Thrombozytopenie	6/46 (13,0)		-
PT Vitamin D-Mangel	6/46 (13,0)		-
PT Leberfibrose	5/46 (10,9)		-
In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.			
BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NB=Nicht berechnet, OR=Odds Ratio, PT=Preferred Term, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAS=Safety-Analysis-Set, SOC=Systemorganklasse, UE=Unerwünschtes Ereignis, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie			

In der Studie MYR301 traten im vergleichenden Behandlungszeitraum (zu Woche 48) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (RR [95%-KI]: 7,81 [1,88; 32,37], p=0,0046), der SOC Erkrankungen des Nervensystems (RR [95%-KI]: 23,92

[1,45; 395,20], $p=0,0265$), dem PT Kopfschmerzen (RR [95%-KI]: 19,76 [1,18; 330,58], $p=0,0379$) und der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (RR [95%-KI]: 9,37 [1,23; 71,21], $p=0,0306$) statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von BLV auf.

In der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort trat unter Behandlung mit BLV im vergleichenden Behandlungszeitraum bis Woche 48 bei 15 Patienten ein Ereignis auf. Im weiteren Verlauf der Behandlung (zu Woche 144; Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) kamen zwei weitere Patienten mit einem Ereignis hinzu. Im zVT-Arm trat bis Woche 48 (Ende vergleichender Behandlungszeitraum) bei zwei Patienten ein Ereignis auf. Es handelte es sich dabei am häufigsten um Ereignisse des PT Fatigue mit fünf Patienten im BLV-Arm bzw. einem Patienten im zVT-Arm mit einem Ereignis; der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Die weiteren Ereignisse der SOC ergeben sich aus wenigen Ereignissen verschiedener PT, welche primär die Injektionsstelle betreffen, wie beispielsweise Jucken, Ausschlag, Schmerzen oder allgemein Reaktion an der Injektionsstelle, und aufgrund der geringen Häufigkeit des Auftretens der einzelnen PT nicht gesondert berichtet werden.

In der SOC Erkrankungen des Nervensystems trat unter Behandlung mit BLV bis Woche 48 (Ende vergleichender Behandlungszeitraum) bei elf Patienten ein Ereignis auf, wobei dieser Effekt insbesondere durch die Ereignisse zum PT Kopfschmerzen getrieben wurde, die bei neun Patienten auftraten. Im weiteren Verlauf der Behandlung kamen zwei weitere Patienten mit einem Ereignis der SOC hinzu, einer davon für den PT Kopfschmerzen. Bei keinem Patienten unter zVT traten Ereignisse in der SOC Erkrankungen des Nervensystems oder des PT Kopfschmerzen auf. Die beobachteten Effekte der Ereignisse zum PT Kopfschmerzen wurden in einer separaten Analyse näher betrachtet und bezüglich des Zeitpunkts des Auftretens genauer untersucht. Im Median traten Kopfschmerzen noch vor Woche 14 auf und dauerten im Median lediglich weniger als einen Tag an (maximal 2,9 Wochen). Es handelt sich hierbei also um milde, transiente und – sofern überhaupt notwendig – gut behandelbare Ereignisse.

In der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes trat unter Behandlung mit BLV bei neun Patienten ein Ereignis auf. Die Ereignisse dieser SOC sind als UESI umfassend in Modul 4 A betrachtet und berichtet (²Gilead Sciences GmbH, 2025).

In Tabelle 19 werden darüber hinaus jegliche UE nach PT, die bei mindestens 10% der Patienten nach Absetzen der Behandlung (nach 96 Wochen Nachbeobachtung ohne BLV-Therapie zu Woche 240) aufgetreten sind dargestellt. Im Nachbeobachtungszeitraum traten die PT Alanin-Aminotransferase erhöht (bei 41,3% der Patienten), Aspartat-Aminotransferase erhöht (bei 37,0% der Patienten) und PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht (bei 17,0% der Patienten) am häufigsten auf. Bei allen PT handelt es sich dabei um Erhöhungen von Leberwerten, die nach Absetzen der BLV-Therapie auftraten.

SUE nach SOC und PT

Tabelle 20: Ergebnisse für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, SAS, nicht-vergleichender Nachbeobachtungszeitraum Woche 145 bis Woche 240)

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Woche 240 – Nicht-vergleichender Nachbeobachtungszeitraum			
PT Hepatitis D	4/46 (8,7)		-
In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.			
BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NB=Nicht berechnet, OR=Odds Ratio, PT=Preferred Term, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAS=Safety-Analysis-Set, SOC=Systemorganklasse, UE=Unerwünschtes Ereignis, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie			

In den Studien MYR301 traten in den vergleichenden Behandlungszeiträumen unter den SUE keine SOC und PT mit mindestens 5% Inzidenz in einer der Behandlungsgruppen auf.

In Tabelle 20 werden die SUE nach PT, die bei mindestens 5% der Patienten nach Absetzen der Behandlung (nach 96 Wochen Nachbeobachtung ohne BLV-Therapie zu Woche 240) aufgetreten sind dargestellt. Im Nachbeobachtungszeitraum trat das PT Hepatitis D bei 8,7% der Patienten auf. Andere relevante SUE nach SOC und PT, die mindestens 5% der Patienten betragen, konnten innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes ohne BLV-Therapie nicht beschrieben werden.

Schwere UE nach SOC und PT

Tabelle 21 Ergebnisse für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, SAS)

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Woche 48 – Vergleichender Behandlungszeitraum			
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1/49 (2,0)	4/51 (7,8)	0,26 [0,03; 2,25], 0,2210 0,24 [0,03; 2,27], 0,2157 -0,06 [-0,14; 0,03], 0,1744

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
PT Thrombozytopenie	1/49 (2,0)	3/51 (5,9)	0,35 [0,04; 3,22], 0,3519 0,33 [0,03; 3,32], 0,3488 -0,04 [-0,11; 0,04], 0,3202
Woche 144 – Ab Woche 48 nicht-vergleichender Behandlungszeitraum			
SOC Untersuchungen	3/49 (6,1)	-	-
In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.			
BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NB=Nicht berechnet, OR=Odds Ratio, PT=Preferred Term, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAS=Safety-Analysis-Set, SOC=Systemorganklasse, UE=Unerwünschtes Ereignis, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie			

Tabelle 22: Ergebnisse für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, SAS, nicht-vergleichender Nachbeobachtungszeitraum Woche 145 bis Woche 240)

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Woche 240 – Nicht-vergleichender Nachbeobachtungszeitraum			
PT Alaninaminotransferase erhöht	5/46 (10,9)	-	-
PT Hepatitis D	3/4 (6,5)	-	-
In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.			
BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NB=Nicht berechnet, OR=Odds Ratio, PT=Preferred Term, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAS=Safety-Analysis-Set, SOC=Systemorganklasse, UE=Unerwünschtes Ereignis, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie			

In der Studie MYR301 traten innerhalb der ersten 48 Wochen (Ende vergleichender Behandlungszeitraum) keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT auf. Zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) zeigten sich ähnliche Ereignisraten wie zum Ende des vergleichenden Behandlungszeitraums (Woche 48). Die Ereignisse der SOC Erkrankungen des Blutes und des

Lymphsystems überschritten im BLV-Arm zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) nicht die Häufigkeitsgrenze und werden daher in der nicht mehr aufgeführt.

Zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) sind drei schwere Ereignisse der SOC Untersuchungen aufgetreten, dabei handelt es sich um Ereignisse der PT Chlorid im Blut erniedrigt, Natrium im Blut erniedrigt, Lipase erhöht und Neutrophilenzahl erniedrigt

In Tabelle 22 werden die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT, die bei mindestens 5% der Patienten nach Absetzen der BLV-Therapie (96 Wochen Nachbeobachtung ohne BLV-Therapie zu Woche 240) aufgetreten sind, dargestellt. Das PT Alanin-Aminotransferase erhöht wurde dabei bei 10,9% der Patienten und das PT Hepatitis D bei 6,5% der Patienten detektiert. Andere relevante UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die mindestens 5% der Patienten betragen, konnten innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes ohne BLV-Therapie nicht beschrieben werden.

2 Referenzliste

1. Gilead Sciences Inc. A Multicenter, Open-label, Randomized Phase 3 Clinical Study to Assess Efficacy and Safety of Bulevirtide in Patients with Chronic Hepatitis Delta. MYR301. Final Week 240 Clinical Study Report. 2025.
2. Gilead Sciences GmbH. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bulevirtid (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion, HDV-RNA-positiv, ≥ 3 Jahre, ≥ 10 kg KG) - Modul 4A - 2025-09-01-D-1240. 2025.