

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bulevirtid (chronische Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion)

Vom 18. Februar 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Bulevirtid (Hepcludex) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	7
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	8
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	8
2.4	Therapiekosten.....	9
3.	Bürokratiekosten	11
4.	Verfahrensablauf	11

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Bulevirtid ist der 1. September 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 31. August 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Bulevirtid zur Behandlung der chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2020 zusammen mit der Bewertung des IQWiG 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 seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G12-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Bulevirtid (Hepcludex) gemäß Fachinformation

Hepcludex wird angewendet zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.02.2021):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse der Studien MYR202 und MYR203 vor, die der Zulassung von Bulevirtid zugrunde liegen.

Bei MYR202 handelt es sich um eine multizentrische, offene, randomisierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von drei unterschiedlichen Dosierungen Bulevirtid (2 mg/d, 5 mg/d und 10 mg/d) in Kombination mit Tenofovir im Vergleich zu einer Tenofovir-Monotherapie (245 mg/d Tenofovirafenamid) über 24 Wochen (modifizierte ITT-Population: jeweils n = 28) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis-D-Infektion. Es wurden keine Patienten über 65 Jahre eingeschlossen. Alle Behandlungsgruppen erhielten anschließend eine Tenofovir-Monotherapie für weitere 24 Wochen. Zulassungskonform ist allein die Dosierung von 2 mg/d Bulevirtid, die daher in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt wird. Die Kombinationstherapie von Bulevirtid mit Tenofovir entspricht der Zulassung von Bulevirtid, welches gemäß Fachinformation (siehe dort, Abschnitt 4.2, Stand Juli 2020) entweder in Monotherapie oder in Kombination mit einem Nukleosid-/Nukleotidanalogon zur Behandlung der Hepatitis-B-Grundinfektion verabreicht werden soll. Relevant für die Nutzenbewertung ist daher der Vergleich Bulevirtid 2 mg/d plus Tenofovir vs. Tenofovir. Durch Zustimmung einer Teilnahme an der Pharmakokinetik-Substudie wurde der Patient in einen der Interventionsarme randomisiert. Eine Teilnahme im Kontrollarm war damit ausgeschlossen. Aus diesem Grund ist eine zufällige Verteilung der Teilnehmenden in die Behandlungsarme, die eigentlich dem Randomisierungsprinzip entspricht, nicht mehr möglich. Eine potenzielle Verzerrung ergibt sich darüber hinaus durch Änderungen im statistischen Analyseplan, die nach der letzten Studienvisite vorgenommen wurden. In den Baseline-Charakteristika finden sich Imbalancen zwischen den Behandlungsarmen (insbesondere bei den Vorbehandlungen und HBeAG-Status), die aufgrund der geringen Fallzahlen jedoch schwer interpretierbar sind. Die individuellen Beobachtungszeiten waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen.

Bei MYR203 handelt es sich ebenfalls um eine multizentrische, offene, randomisierte Phase-II-Studie. In der zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung abgeschlossenen Studienphase liegen Studienarme zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von zwei unterschiedlichen Dosierungen Bulevirtid (2 mg/d und 5 mg/d) als Monotherapie oder in Kombination mit Peginterferon-alfa-2a im Vergleich zu Peginterferon-alfa-2a bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis-D-Infektion vor (Full-analysis-set: jeweils n = 15). Es wurden keine Patienten über 65 Jahre eingeschlossen. Alle eingeschlossenen Patienten wurden 48 Wochen behandelt. Im Anschluss erfolgte eine 24-wöchige Nachbeobachtungsphase. Zulassungskonform ist allein die Dosierung von 2 mg/d Bulevirtid, die daher in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt wird. Der Studienarm mit der Bulevirtid/Peginterferon-alfa-2a-Kombinationstherapie entspricht nicht der zulassungskonformen Anwendung von Bulevirtid. Relevant für die Nutzenbewertung ist daher der Vergleich Bulevirtid 2mg/d vs. Peginterferon-alfa-2a.

Auch wenn eine Bulevirtid-Monotherapie gemäß Zulassung in Frage kommt, bleibt unklar, inwieweit die zugrundeliegende Hepatitis-B-Infektion bei den im Bulevirtid-Arm eingeschlossenen Patienten ebenfalls einer Behandlung hätte zugeführt werden müssen. Aufgrund der randomisierten Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsarmen ist davon auszugehen, dass eine entsprechende Behandlung angezeigt gewesen wäre. Die Ergebnisse des Vergleiches sind daher mit Unsicherheiten behaftet. Hinzu kommen Unsicherheiten

aufgrund der explorativen Vorgehensweise bei der Durchführung der Studie, hier sind insbesondere die umfangreichen Protokolländerungen nach der letzten Studienvisite zu berücksichtigen. Durch Zustimmung einer Teilnahme an der Pharmakokinetik-Substudie wird der Patient bzw. die Patientin in einen der Interventionsarme randomisiert. Eine Teilnahme im Kontrollarm ist damit ausgeschlossen. Aus diesem Grund ist eine zufällige Verteilung der Teilnehmenden in die Behandlungsarme, die eigentlich dem Randomisierungsprinzip entspricht, nicht mehr möglich, da die Möglichkeit zur aktiven Entscheidung für eine Zuteilung in einen der drei Interventionsarme besteht. In den Baseline-Charakteristika finden sich Imbalancen zwischen den Behandlungsarmen, die aufgrund der geringen Fallzahlen jedoch schwer interpretierbar sind. Die individuellen Beobachtungszeiten waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen.

Ergänzend legt der pharmazeutische Unternehmer eine Substudie der Studie MYR201 vor. Deren Ergebnisse werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da aufgrund kleiner Fallzahlen und des ungeeigneten Vergleiches einer nur 24-wöchigen Bulevirtid-Therapie (mit anschließender Peginterferon-Monotherapie) gegen eine 48-wöchige Peginterferon-alfa-2a-Monotherapie die Aussagekraft zu gering ist. Der Studienarm mit Bulevirtid/Peginterferon-alfa-2a-Kombinationstherapie kann zudem aus den oben genannten Gründen nicht berücksichtigt werden.

Mortalität

In beiden bewerteten Studien traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Patientenrelevante Endpunkte im vorliegenden Anwendungsgebiet sind insbesondere die Entwicklung einer symptomatischen Leberfibrose, einer Leberzirrhose oder eines hepatozellulären Karzinoms. Hepatozelluläres Karzinom wurde in den bewerteten Studien nicht erhoben, und die Operationalisierung der Erfassung der Fibrose bzw. Zirrhose wird aufgrund unklarer Einheitlichkeit bei der Bewertung der Leberbiopsie-Befunde und unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte in der Studie MYR203 nicht als adäquat eingeschätzt.

Das virologische Ansprechen ist ein für die Beurteilung des klinischen Verlaufs bedeutsamer Endpunkt und wird daher ergänzend dargestellt. Eine Validierung als Surrogatparameter liegt nicht vor. Es wurde in den beiden Studien als negatives HDV-RNA-PCR-Testergebnis oder eine Verringerung um $\geq 2\log_{10}$ IU/ml zum Ende der Behandlungsphase und zum Ende der Nachbeobachtungsphase operationalisiert.

Das negative Testergebnis wurde bei nur einem Patienten im Bulevirtid/Tenofovir-Arm der Studie MYR202 und bei jeweils 2 Patienten im Kontroll- und Verumarm der Studie MYR203 zum Ende der Behandlungsphase erreicht. Die Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant. Deutlich mehr Patienten erreichten eine Reduzierung der HDV-RNA um $\geq 2\log_{10}$ IU/ml; hier ergab sich in der Studie MYR202 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Bulevirtid/Tenofovir (n=15; 53,6%) gegenüber Tenofovir (n=1; 3,6%). Die statistische Signifikanz ging nach der Nachbeobachtungsphase jedoch verloren. Dies ist auf die starke Reduktion der Responderzahl von 15 auf 2 im Bulevirtid/Tenofovir-Arm während der Nachbeobachtungszeit zurückzuführen. Ähnlich verhielt es sich in der Studie MYR203, wobei eine statistische Signifikanz erst nach der Nachbeobachtungsphase erreicht wurde, da mehr Responder im Bulevirtid- als im Kontrollarm auch nach der Nachbeobachtungsphase noch das Kriterium erreichten. In beiden Studien wurde ein kombinierter Endpunkt aus beiden Operationalisierungen dargestellt. Es ergeben sich dadurch jedoch keine zusätzlichen relevanten Beobachtungen.

In der Studie MYR203 wurde das virologische Ansprechen zudem als negatives HBV-DNA-Testergebnis operationalisiert, welches für die vorliegende Bewertung ebenfalls ergänzend betrachtet wird. Es zeigen sich jedoch weder in der Behandlungsphase noch in der Nachbeobachtungsphase signifikante Unterschiede.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien nicht erhoben.

Nebenwirkungen

In der Studie MYR202 ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), in den schwerwiegenden UE oder in UE, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten.

In einzelnen UE mit einer Inzidenz von mehr als 10% in zumindest einem Behandlungsarm zeigen sich statistisch signifikante Effekte zugunsten (erhöhte Alanin-Aminotransferase (PT)) bzw. zuungunsten (Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)) von Bulevirtid. Vor dem Hintergrund der nicht statistisch signifikanten Ergebnisse in den Gesamtraten lässt sich hieraus kein für die Nutzenbewertung relevanter Vor- oder Nachteil ableiten.

In der Studie MYR203 ergaben sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede in den schwerwiegenden UE oder in UE, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten. Bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ergab sich für die Behandlungsphase, nicht jedoch für die gesamte Studiendauer inklusive Nachbeobachtungszeit, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Bulevirtid. Auf der Ebene der schweren UE mit einer Inzidenz von mehr als 5% spiegelt sich der Vorteil in den statistisch signifikanten Effekten zu Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (SOC) und zu Neutropenie (PT) wider. Darüber hinaus bestehen auf Ebene der UE mit einer Inzidenz von mehr als 10 % weitere Effekte zugunsten von Bulevirtid sowohl in der Behandlungsphase als auch in der gesamten Studiendauer. Ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Bulevirtid ergab sich im Bereich der SOC Untersuchungen (Gallensäuren insgesamt erhöht, sowohl für die Behandlungs- als auch die gesamte Studienphase).

Gesamtbewertung

In den vorgelegten Studien liegen statistisch signifikante Unterschiede in einem ergänzend betrachteten Morbiditäts-Endpunkt (HDV-RNA-Verringerung um $\geq 2\log_{10}$ IU/ml) sowie im Bereich einzelner Nebenwirkungen vor, wobei sich aber in der Gesamtzahl der UE oder SUE kein signifikanter Unterschied zeigt. Die Ergebnisse der Studie MYR203 legen ein gegenüber Peginterferon-alfa-2a besseres Nebenwirkungsprofil von Bulevirtid nahe. Aufgrund der geringen Fallzahl und der oben beschriebenen Unsicherheit hinsichtlich der Angemessenheit der Bulevirtid-Monotherapie für die Patienten in dieser Studie kann jedoch keine Quantifizierung des Ausmaßes vorgenommen werden.

Zusammenfassend lässt sich anhand der Morbiditäts- und Nebenwirkungsdaten keine Quantifizierung des Zusatznutzens von Bulevirtid ableiten. Aufgrund der methodischen Limitationen der Studien sowie der insgesamt eingeschränkten Evidenzgrundlage wird das Ausmaß des Zusatznutzens für Bulevirtid als nicht quantifizierbar eingeschätzt. Eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Einordnung des Zusatznutzens in eine der Kategorien ‚gering‘, ‚beträchtlich‘ oder ‚erheblich‘ ist auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für patientenrelevante Endpunkte zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Die Aussagekraft der Nachweise ist aufgrund der geringen Patientenzahl in beiden Studien, des jeweils offenen Studiendesigns und den oben erläuterten Problematiken bei der Randomisierung eingeschränkt. Aus den genannten Unsicherheiten resultiert eine hohes Verzerrungspotenzial. Es kann daher nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Bulevirtid findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet, der EMA weitere klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Bulevirtid zur Prüfung vorzulegen, die für die Bewertung des Zusatznutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können. Die Befristung ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der gegenüber der Zulassungsbehörde zu erbringenden Nachweise hinsichtlich Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Bezüglich der zu erbringenden Nachweise fordert die EMA, dass jeweils eine multizentrische, offene, randomisierte Phase-IIb- und eine Phase-III-Studie durchgeführt wird, um u.a. Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit zu erfassen. Der abschließende Bericht der Phase-III-Studie ist der EMA am 28. Februar 2025 vorzulegen.

Die Befristung dieses Beschlusses bis zum 1. Juni 2025 wird daher als angemessen erachtet.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, vorgelegt werden.

Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Bulevirtid erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bulevirtid einzureichen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO).

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Bulevirtid aus anderen Gründen (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Hepcludex mit dem Wirkstoff Bulevirtid.

Hepcludex wurde als Orphan Drug unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Bulevirtid ist zugelassen zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden.

Für die Nutzenbewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten multizentrischen, offenen, randomisierten Phase-II-Studien MYR202 und MYR203 betrachtet. In der Studie MYR202 wird eine Kombination von Bulevirtid mit Tenofovir gegenüber Tenofovir untersucht. In den bewertungsrelevanten Studienarmen der Studie MYR203 wurde eine Bulevirtid-Monotherapie mit Peginterferon alfa-2a verglichen.

In den Studien traten keine Todesfälle auf.

Es liegen keine bewertbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten in der Kategorie Morbidität vor. Statistisch signifikante Unterschiede bestehen in einem ergänzend

betrachteten Morbiditäts-Endpunkt (HDV-RNA-Verringerung um $\geq 2\log_{10}$ IU/ml) sowie bei einzelnen Nebenwirkungen. In der Gesamtzahl der UE oder SUE zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Die Ergebnisse der Studie MYR203 legen ein gegenüber Peginterferon-alfa-2a besseres Nebenwirkungsprofil von Bulevirtid nahe. Aufgrund der geringen Fallzahl und der Unsicherheit hinsichtlich der Angemessenheit der Bulevirtid-Monotherapie für die Patienten in dieser Studie kann jedoch keine Quantifizierung des Ausmaßes vorgenommen werden.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht erhoben.

In der Gesamtschau wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

Unsicherheiten bestehen aufgrund des offenen Studiendesigns und der geringen Patientenzahl. Zudem war die Randomisierung aufgrund einer Zuordnung von Patienten zu einer Substudie teilweise nicht gewährleistet. Die Aussagekraft der Nachweise wird daher als Anhaltspunkt eingestuft.

Der Beschluss ist bis zum 01.06.2025 befristet

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten (ca. 300 bis 4.800) handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung. Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Der pharmazeutische Unternehmer geht von den Prävalenzdaten für Hepatitis-B-Infektion aus und zieht dann zur Berechnung des HDV-Anteils für die untere Grenze von Literaturangaben und für die obere Grenze von den Prävalenzdaten des Robert-Koch-Instituts heran.

Die Angaben sind jedoch in Hinsicht auf die Zielpopulation des Anwendungsgebietes mit großen Unsicherheiten behaftet. Dies ist zum einen darin begründet, dass die Einschränkung auf Patienten mit kompensierter Lebererkrankung bei der Berechnung nicht berücksichtigt wurde. Zum anderen bestehen Unsicherheiten aufgrund eingeschränkter Aktualität der Daten und aufgrund unklarer Übertragbarkeit der in den Quellen untersuchten Population auf die GKV-Gesamtpopulation und der herangezogenen Inzidenzdaten auf die Prävalenz. Zudem wurde nicht das Kriterium des HDV-RNA-Nachweises gemäß Zulassung, sondern ein Antikörpernachweis bei den untersuchten Patienten für die Berechnung des HDV-Anteils berücksichtigt.

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: 13. Januar 2021):

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

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2021).

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.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bulevirtid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Nukleosid-/Nukleotidanalogon				
Adefovir	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Entecavir	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Tenofovirafenamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstage	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bulevirtid	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365	365 x 2 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstagen	Behandlungstagen/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Nukleosid-/Nukleotidanalogen					
Adefovir	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
Entecavir	0,5 mg ²	0,5 mg -	1 x 0,5 mg -	365	365 x 0,5 mg -
	1 mg ³	1 mg	1 x 1 mg		365 x 1 mg
Lamivudin	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	365	365 x 100 mg
Tenofovir- alafenamid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
Tenofovir- disoproxil	245 mg	245 mg	1 x 245 mg	365	365 x 245 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a 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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bulevirtid 2 mg	30 PIJ	14.212,37 €	1,77 €	808,40 €	13.402,20 €
Adefovir 10 mg	90 TAB	2.015,54 €	1,77 €	111,83 €	1.901,94 €

2 Gemäß Fachinformation Baraclude® für Nukleosid-naive erwachsene Patienten.

3 Gemäß Fachinformation Baraclude® für Lamivudin-refraktäre erwachsene Patienten und erwachsene Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Entecavir 0,5 mg ⁴	90 FTA	915,54 €	1,77 €	71,54 €	842,23 €
Entecavir 1 mg ⁴	90 FTA	929,88 €	1,77 €	72,67 €	855,44 €
Lamivudin 100 mg ⁴	84 FTA	235,45 €	1,77 €	17,75 €	215,93 €
Tenofoviralfenamid 25 mg ⁴	90 FTA	919,75 €	1,77 €	71,87 €	846,11 €
Tenofoviridisoproxil 245 mg ⁴	90 FTA	919,75 €	1,77 €	71,87 €	846,11 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021

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 entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation 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.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

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

Am 31. August 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Bulevirtid beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Dezember 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Januar 2021 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 Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. Februar 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. November 2020	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	6. Januar 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Januar 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung,
AG § 35a	20. Januar 2021 3. Februar 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Februar 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken