

# Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Bulevirtid (D-1240)**

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 schwerwiegenderste 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 hepatzellulären 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 ärztlich 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-Decline 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 spektakülär, 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 antiretroviroalen Therapie der HIV-Infektion Folgendes: Die Einleitung einer antiretroviroalen 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 vorzuhalten. 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 Uhr