

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

**hier: Wirkstoff Bulevirtid (D-579)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 11. Januar 2021  
von 13:02 Uhr bis 13:58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MYR GmbH**:

Herr Vogel  
Frau Dr. Schöneweis  
Herr Dr. Schwenke  
Herr Prof. Dr. Neubauer

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Roboscreen GmbH**:

Herr Reinhardt

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Biotest AG**:

Herr Dr. Hüber  
Frau Dr. Dälken

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG**:

Herr Gottal

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Altona Diagnostics**:

Herr Schmidt  
Herr Dr. Ölschläger

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (dagnä)**:

Herr. Dr. Mauss

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V.:**

Herr. Dr. Wilken  
Herr Dr. Rybak

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)**:

Herr Prof. Thimme

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:02 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlich willkommen, meine sehr verehrten Damen und Herren, im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Frohes neues Jahr für uns alle; es kann eigentlich nur besser werden, jedenfalls hoffen wir alle, dass wir im Verlaufe des Jahres wieder ein wenig Normalität zurückgewinnen können. Ich begrüße Sie ganz herzlich zur mündlichen Anhörung im Nutzenbewertungsverfahren Bulevirtid zur Behandlung von Hepatitis D und stelle fest, dass Herr Mauss jetzt auch da ist. Wir haben als Basis der heutigen mündlichen Anhörung die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. Dezember des vergangenen Jahres. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer, die dagnä, die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Altona Diagnostics GmbH, Biotest AG, Roboscreen GmbH, GlaxoSmithKline, der BPI und der vfa.

Ich muss jetzt, weil wir ein Wortprotokoll führen, der guten Ordnung halber die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten zugeschaltet sein Herr Vogel, Frau Dr. Schöneweis, Herr Dr. Schwenke und Herr Professor Dr. Neubauer, dann ist da Herr Professor Dr. Thimme für die DGVS, für die dagnä Herr Dr. Mauss, Herr Dr. Hübner und Frau Dr. Dälken für Biotest, Herr Gottal für Glaxo, Herr Dr. Wilken und Herr Dr. Rybak für den BPI, Herr Dr. Rasch für den vfa, Herr Schmidt und Herr Dr. Ölschläger für Altona Diagnostics. Dann müssten wir Sie alle haben. Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

(Zuruf: Herr Reinhardt von der Roboscreen GmbH und Armin Scharfberger, Patientenvertretung!)

Herrn Reinhardt von Roboscreen habe ich nicht aufgerufen – und die PatV. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung und zu seinem Dossier vorzutragen, und danach werden wir in die übliche Frage- und-Antwort-Runde eintreten. – Wer macht das für den pU? – Herr Vogel, Sie haben das Wort, bitte schön.

**Herr Vogel (MYR):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Vielen Dank, dass Sie uns die Gelegenheit geben, einige Anmerkungen zu unserem Produkt Hepcludex im Anwendungsgebiet der chronischen Hepatitis-Delta-Virusinfektion zu machen. Bevor ich kurz auf die wichtigsten Punkte eingehe, möchte ich unsere Firma und unser Team vorstellen. Die Firma MYR GmbH besteht seit etwa zehn Jahren und hat ihren Firmensitz in Bad Homburg in der Nähe von Frankfurt. MYR fokussiert sich auf die Entwicklung und Vermarktung von Medikamenten zur Behandlung von chronischer Hepatitis B- und D-Infektion. Hepcludex, das wir heute diskutieren, ist das erste und einzige zugelassene Medikament zur Behandlung der chronischen Hepatitis Delta. Hepatitis Delta ist die schwerste Form der viralen Hepatitiden. Mit Hepcludex kann somit ein bislang ungedeckter Behandlungsbedarf für die chronische HDV-Infektion gedeckt werden. Heute bin ich hier zusammen mit Frau Dr. Schöneweis, die die Medizin vertritt, Herrn Dr. Schwenke für Fragen zu methodischen und statistischen Aspekten, Herrn Professor Neubauer, zuständig für Epidemiologie und Kosten. Mein Name ist Florian Vogel, und ich bin einer der Geschäftsführer der MYR GmbH.

Die Hepatitis Delta, für die Hepcludex eingesetzt wird, ist eine Infektionskrankheit, die vom Hepatitis-B-Virus ausgelöst wird. Eine Infektion mit dem Hepatitis-D-Virus ist immer nur zusammen mit dem Hepatitis-B-Virus möglich. Anders als die Hepatitis B alleine führt die HDV-Koinfektion in insgesamt rund 70 bis 90 Prozent der Fälle zu schweren chronischen Verläufen. Häufig verschlechtert die zusätzliche Infektion mit dem Hepatitis-D-Virus den klinischen Verlauf deutlich. Zudem erhöht die HDV-Koinfektion das Risiko, dass die Patienten eine Zirrhose und entsprechende Komplikationen entwickeln. Bei einer

chronischen HDV-Infektion bemerken die Betroffenen zunächst meist keine spezifischen Symptome, bis es zu einem Fortschreiten der Erkrankung kommt und sich Leberzirrhose oder Leberkrebs entwickeln. Das Risiko für schwerwiegende Verläufe mit Leberzirrhose, hepatozellulärem Karzinom, Leberdekompensation, notwendiger Lebertransplantation und schlussendlich Tod wird bei einer chronischen HDV-Infektion im Vergleich zu einer Monoinfektion mit dem Hepatitis-B-Virus deutlich erhöht.

Bisher stand, anders als für die Hepatitis B, weder eine zugelassene noch eine wirksame antivirale Therapie für die HDV-Infektion zur Verfügung. Hepcludex ist nun das erste und bisher einzige zugelassene Medikament. Hepcludex hat Orphan-Status und wird zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virusinfektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung angewendet. Es liegen zwei randomisierte klinische Studien mit Evidenzgrad Ib für das Krankheitsbild der HDV vor. In beiden randomisierten klinischen Studien konnten signifikante und patientenrelevante Vorteile gezeigt werden, ohne dass diese durch Nebenwirkungen infrage gestellt wurden. Das virologische Ansprechen in Bezug auf Hepatitis Delta sowie in Kombination mit dem biochemischen Ansprechen ist belegt. Diese dauerhafte Suppression der Viruslast bedeutet einen direkten patientenrelevanten Therapieeffekt. Unter Beachtung der Schwere der Erkrankung sowie der mangelnden Therapieoptionen zeigen sich insgesamt signifikante Vorteile in den für das Behandlungsziel relevanten Wirksamkeitsendpunkten zugunsten von Hepcludex mit und ohne unterschiedliche HDV-Begleittherapien im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe.

Zusammenfassend möchte ich feststellen, dass für die seltene Erkrankung chronische Hepatitis-Delta-Infektion für Hepcludex randomisierte, kontrollierte Studiendaten mit dem Evidenzgrad Ib vorliegen. Der von MYR beanspruchte Zusatznutzen wird vor allem getragen von dem virologischen biochemischen Ansprechen und der damit dauerhaften Suppression der Viruslast bei hoher Verträglichkeit von Hepcludex.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Vogel, für diese Einführung. Bevor ich das Wort an die Bänke und die PatV gebe, würde ich meine Frage an Herrn Professor Thimme richten wollen, vielleicht auch an Herrn Dr. Mauss: Wir haben gerade gehört, der aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers gegebene Zusatznutzen ergibt sich aus dem virologischen Ansprechen, möglicherweise auch aus dem serologischen Ansprechen. Deshalb direkt die Frage: Ist das virologische Ansprechen aus Ihrer Sicht, Herr Professor Thimme, als patientenrelevant zu werten, vielleicht in Analogie zum Vorgehen bei Hepatitis C? Wir haben es hier mit dem negativen Testergebnis der Hepatitis-D-RNA oder dessen Verringerung um zwei Zehnerpotenzen zu tun. Gleiche Frage: Sind das serologische Ansprechen und das biochemische Ansprechen ohne Surrogatvalidierung aus Ihrer Sicht in diesem Therapiegebiet, das sicherlich von besonderer Komplexität geprägt ist, patientenrelevant? Vielleicht können Sie uns dazu ein paar Takte aus Ihrer klinischen Erfahrung sagen, Herr Professor Thimme, und dann ergänzend Herr Dr. Mauss. – Herr Professor Thimme.

**Herr Prof. Thimme (DGVS):** Vielen Dank für die Frage. Das ist ein ganz wichtiger Punkt, den ich sehr unterstützen möchte. Die HDV-RNA ist ein ganz wichtiger Surrogatparameter. Es handelt sich bei allen Hepatitisviren um sogenannte nichtzytotoxische Viren. Das heißt, die Viren selber zerstören Leberzellen nicht, sondern die Zerstörung kommt dann durch die Immunantwort in Gange. Durch eine Supprimierung des Virus und der Nachweisbaregrenze gelingt es fast immer, ein biochemisches Ansprechen zu erreichen. Das ist assoziiert, das haben die Daten – – Das haben Sie gerade angesprochen, bei der Hepatitis C, wo wir diese Diskussion sehr lange geführt haben, ob man die Viruseradikation als einen Surrogatparameter akzeptieren soll ja/nein. Hier hat sich die Fachgesellschaft ganz klar positioniert, dass eine Virussuppression ein ganz wichtiges langfristiges Ziel ist, das klar mit einem besseren Verlauf assoziiert ist. Deshalb würde ich bei allen diskutierten oder vielleicht noch zu diskutierenden

Limitationen der aktuellen Datenlage bei einem auch selteneren Virus diese beiden Fragen ganz klar mit Ja beantworten: Ja, es ist ein ganz wichtiger Surrogatparameter, sowohl auf virologischer und damit assoziiert auch auf biochemischer Ebene.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Thimme. – Ergänzungen? Herr Dr. Mauss?

**Herr Dr. Mauss (dagnä):** Ich meine, das ist eine sehr klare Stellungnahme, die ich nur unterstützen kann. Das Problem ist methodisch. Dass wir eine seltene Erkrankung haben, ist allen klar, es ist ein Orphan Drug, und dass wir damit im Prinzip in der Praxis eigentlich eine Langzeiterfahrung machen müssten. Das heißt, es ist eine antiviral wirksame Substanz, es führt zu keiner Ausheilung der Hepatitis, offensichtlich, soweit man das sehen kann – – Das heißt, es ist eine vieljährige Therapie eher in Analogie zur Hepatitis B als zur Hepatitis C, wo wir eine Ausheilung erreichen können, die wir uns wünschen. Das heißt, es ist trotz dieser Mängel, da das Interferon vom Markt geht, weil die Firma Roche zum Beispiel die Produktion eingestellt hat und jetzt nur noch Restbestände abverkauft, wirklich die einzelne Therapieoption für diese Patienten. Dann wird das wieder richtig, was Herr Thimme gesagt hat. Was wir in kleinen und sicherlich zeitlich begrenzten Studien sehen, ist: Wir haben eine antivirale Wirkung, wir haben eine virale Suppression und wir haben auch ... (akustisch unverständlich) der Entzündung. Das heißt, die Patienten bekommen eine Perspektive, die wir Ihnen sonst derzeit anderweitig nicht geben können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Ergänzung, Herr Dr. Mauss. – Jetzt habe ich Frau Hager von der GKV und Frau Wenzel-Seifert von der KBV. – Frau Hager, bitte.

**Frau Hager:** Vielen Dank. – Guten Morgen oder guten Mittag! Ich habe eine Anschlussfrage an Herrn Professor Thimme. In Ihrer Stellungnahme für die DGVS weisen Sie darauf hin, dass Unklarheiten in Bezug auf Therapiedauer, Dosis, mögliche Kombinationstherapien und dauerhaftes virologisches Ansprechen bestehen. Welches sind aus Ihrer klinischen Sicht die am dringendsten zu klärenden Fragen bei dem Präparat? Welche Auswirkungen haben diese Evidenzlücken oder diese Unsicherheit auf Ihre Therapieentscheidung in der Praxis? Die EMA weist unter anderem darauf hin, dass die aktuell zugelassene Dosierung nur eine submaximale antivirale Wirksamkeit hat.

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

**Herr Prof. Thimme (DGVS):** Vielen Dank. – Das sind wichtige Fragen. Wir haben es gerade von Herrn Mauss gehört, es ist ein seltenes Virus, und wir haben tatsächlich noch Wissenslücken. Wir haben ein neues Präparat, das zum allerersten Mal das Virus wirklich erfolgreich supprimiert, solange man die Therapie gibt. Wenn man die Therapie absetzt, weil damit im Grunde die Aufnahme des Virus in die Zellen nicht mehr unterbunden wird, sehen wir ein Wiederauftreten der Virämie. Wie lange das Virus dauerhaft supprimiert werden muss, damit es eventuell als RNA-Virus komplett eliminiert wird wie bei der Hepatitis C – – Da sagen wir acht Wochen, bei Hepatitis D wissen wir es nicht. Es ist ein defektes RNA-Virus, es könnte sehr lange dauern. Also noch mal: Diese Antwort haben wir noch nicht, und das ist eine ganz zentrale Frage.

Der andere Punkt, der uns vorübergehend auf wissenschaftlichen Tagungen fast mehr Hoffnung gemacht hat, ist, dass die Kombination Interferon plus für Hepcludex sehr gute Ansprechraten auch gegen Hepatitis B gebracht hat. Auch das ist ein ganz spannendes Gebiet. Wir haben gerade gehört: Interferon wird immer schwieriger auf dem Markt zu erhalten sein. Ich halte tatsächlich die Therapiedauerfrage für eine zentrale, die geklärt werden muss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Thimme. – Ergänzung, Herr Mauss?

**Herr Dr. Mauss (dagnä):** Ich meine, in der Regel gehören die Kosten nicht unbedingt hierher, aber gerade in Anbetracht der Kosten ist auch die Dosisfrage relevant, weil die Studien gezeigt haben, dass ein Teil der Patienten mit der 2-mg-Dosierung hervorragend anspricht, ein Teil der Patienten eben sub-optimal. Die EMA hat das auch diskutiert und gesagt, Kosten spielen hier keine Rolle und dass man die Dosierung im Grunde genommen nach oben offenlässt. Das ist aber in der Praxis keine echte Lösung. Wenn ich die Kosten für diese Therapie mit dem Faktor 5 zum Beispiel multipliziere, 10 mg sind auch ausprobiert worden, muss man das schon sehr gut begründen können. Das heißt, das sehe ich auch als eine wichtige Lücke. Was machen wir mit Patienten, die in Anbetracht der limitierten Dosierungserfahrungen, die wir haben, nicht optimal antiviral ansprechen, die nicht vollständig supprimiert werden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Mauss. – Frau Hager, Frage beantwortet? – Okay. Danke. – Frau Wenzel-Seifert, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe eine Frage zu dem Endpunkt des Virusansprechens. Das ist ein kombinierter Endpunkt gewesen, und Sie haben eben gesagt, das ist für Sie relevant. Jetzt würde ich das doch noch mal genauer beleuchten. Zum einen besteht dieser Endpunkt aus der kompletten Virus-eradikation bis zur Nachweisgrenze, wie immer das bei den einzelnen methodischen Ansätzen aussieht. Zum anderen gibt es hier die Herabsetzung der Viruslast um zwei Zehnerpotenzen. Der erste leuchtet als Einzelendpunkt ein, aber der zweite hängt sehr von der Ausgangssituation ab, wie hoch die Viruslast initial ist. Das ist eine sehr relative Angabe. Können Sie wirklich sicher sagen, dass eine Reduktion um zwei Zehnerpotenzen tatsächlich Auswirkungen auf den Patienten, auf den Verlauf der Erkrankung hat? In diesem Zusammenhang gibt es noch einen anderen Endpunkt, zu dem wir die Daten nicht gesehen haben, weil sie nicht komplett erhoben werden konnten. Aber vielleicht haben Sie da einen Einblick. Wie sieht es mit den Fibrosedaten aus?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wenzel. – Herr Professor Thimme, bitte. Sie haben sich bewegt, und wer sich bewegt, hat das Wort.

**Herr Prof. Thimme (DGVS):** Wir haben die Daten einfach nicht, glaube ich. Ich fange mit dem letzten Punkt an, mit Fibrose, da fehlen die Daten. Fibrose ist der bindegewebige narbige Umbau. Das ist sicherlich etwas, das länger braucht. Da wissen wir, nach fünf Jahren sehen wir bei Hepatitis B Effekte. Wir sehen nach erfolgreicher Hepatitis-C-Eradikation – – Wie das bei Hepatitis D im Langzeitverlauf sein wird, da müssen wir die Daten abwarten. Noch mal: Überzeugt wären wir im klinischen Alltag über eine Reduktion. Wenn es nicht mehr nachweisbar ist, dann wäre ich tatsächlich von allem Wissen, was wir haben, überzeugt, auch wenn wir die Langzeitdaten dazu nicht fertig haben. Zur Reduktion kann ich keine abschließende Meinung geben. 2 log sind ein Abfall, aber wir wissen von anderen Viren – – Wir wissen bei Hepatitis Delta noch nicht genug, ob nicht niedrigvirämisch praktisch eine identische Lebererkrankung indiziert wäre, ja/nein. Da bleibt tatsächlich eine gewisse Skepsis und die Frage, wie das langfristige Therapieansprechen sein wird, ob nicht doch ein Rebound auftritt. Aber, wie gesagt, das sind Daten, die wir bei den bisher vorliegenden Studien noch nicht haben. Wir können das noch nicht abschließend beurteilen. Ich würde es bei der Reduktion zurückhalten, also um 2 log, aber bei der Negativierung, bleibe ich bei dem sehr klaren Statement: Von allem, was wir über Hepatitisviren insgesamt gelernt haben, wäre ich als ein Surrogatmarker sehr überzeugt, dass wir da wirklich einen Benefit für die Patienten haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Thimme. – Ergänzung, Herr Mauss oder der pharmazeutische Unternehmer? – Herr Dr. Mauss.

**Herr Dr. Mauss (dagnä):** Im Grunde würde ich nur noch anfügen: Bisher war bei der Hepatitis B immer die Königsdisziplin der HBs-Antigenverlust. Das heißt, da hat man gesagt, wenn die Hepatitis B ausheilt, dann hat Hepatitis D als defektes Virus keine Chance mehr. Das ist leider in den Studien nicht erzielt worden, muss man sagen, und damit wird es eine Langzeittherapie, und dann gilt alles, was Herr Thimme sagt. ... (akustisch unverständlich). Aber das ist alles noch offen, weil die Therapiedauer in den Studien solche Aussagen nicht zulässt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Mauss. – Jetzt habe ich Frau Rissling aus der FBMed. – Frau Rissling, bitte.

**Frau Dr. Rissling:** Ich habe zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Ich beginne mit einer Frage konkret zur Studiendurchführung. Was uns sowohl für die 202- als auch für die 203-Studie interessieren würde, ist, wie genau die Zuteilung der Patienten in die Behandlungsarme erfolgt ist, insbesondere vor dem Hintergrund der Teilnahme an der pharmakokinetischen Substudie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das für den pU? – Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (MYR):** Vielleicht kann ich mit der Randomisierung der 203-Studie anfangen. Die ist ganz normal randomisiert worden, wie man es kennt. Bei der 202 gab es die PK-Substudie. Diese wurde erst im Laufe der Studie eingeführt, mit der Version 5 des Protokolls. Zu dem Zeitpunkt waren schon 48 Patienten randomisiert. Dann wurde die PK-Substudie Studie angeboten. 25 Patienten sollten in die Studie eingeschlossen werden. Weil Patienten für eine Pharmakokinetikuntersuchung das Produkt bekommen mussten, wurden die Patienten in die Behandlungsarme A, B, C gleich verteilt randomisiert, und die übrigen 47 Patienten für die Gesamtzahl der Patienten wurden dann ganz normal im Eins-zu-eins-zu-eins-zu-eins-Verhältnis in die vier Arme randomisiert. Wir haben keinen Hinweis, dass die Einwilligung in die PK-Substudie irgendetwas mit der Erkrankungsschwere oder sonst was zu tun hat, sodass wir davon ausgehen, dass es zwar gewisse Abweichungen von einer durchgehenden Randomisierung gibt, wir aber keinen Hinweis haben, dass die Einwilligung in die Teilnahme dieser Substudie wirklich einen Unterschied für die Patienten macht. Das sehen wir auch, wenn wir die Baseline-Charakteristika-Demografie zwischen den Behandlungsarmen vergleichen, dass wir da keine großen Unterschiede sehen; bis auf die Unterschiede, die man bei einer relativ kleinen Studie erwarten kann, auch wenn die Randomisierung einfach durchläuft.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Rissling, beantwortet das Ihre erste Frage? Wenn nein, bitte eine Nachfrage, ansonsten Ihre zweite Frage.

**Frau Dr. Rissling:** Eigentlich nur eine Anmerkung: Wir finden, dass wir in beiden Studien Imbalancen zu beiden Baseline-Charakteristika sehen. – Die zweite Frage wäre zu den Beobachtungszeiten, und zwar ist uns nach wie vor nicht klar, wie die Beobachtungszeiten für die gesamte Studiendauer sind, sowohl für die Studie 202 als auch 203 und speziell für die 202-Studie für die Behandlungsphase ab Baseline. Das heißt im Endeffekt für uns, dass eine abschließende Beurteilung der Effektschätzer, die Sie für uns berechnet haben, aktuell nicht möglich ist. Wir wollten Sie fragen, ob Sie uns hierfür spezielle Informationen geben könnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Rissling. – Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (MYR):** Vielleicht kann ich das auch beantworten. – Bei der 202-Studie war es so, dass die Patienten 24 Wochen behandelt wurden, aber noch eine Follow-up-Zeit ohne Behandlung von 24 Wochen haben, sodass insgesamt 24 Wochen Behandlung plus 24 Wochen Nachbeobachtung vorliegen. Bei der 203-Studie war es so, dass die Patienten 48 Wochen behandelt wurden und es dann noch eine unbehandelte Follow-up-Phase von 24 Wochen gab, sodass wir für die 202-Studie, wie es im Modul 4 dargestellt ist, den Effektschätzer für die 24 Wochen Behandlungszeit haben plus den Behandlungseffekt für die Woche 48, also 24 Wochen Behandlung plus 24 Wochen Nachbeobachtung, bei der 203 entsprechend 48 Wochen Behandlungszeit für den Effektschätzer und dann die 72 Wochen, in denen wieder die 24 Wochen ohne Behandlung nur Follow-up enthalten sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Rissling.

**Frau Dr. Rissling:** Genau. Das ist der, der im Grunde vorgesehen ist, das stimmt. Aber Sie haben auch Studienabbrecher. Sie haben einmal 10 Prozent Studienabbrecher im Arm D in der 202-Studie beispielsweise, in der 203-Studie sind es dadurch, dass die Fallzahl insgesamt geringer ist, im Kontrollarm 33,3 Prozent Studienabbrecher versus 13,3 Prozent Studienabbrecher im Arm D. Dadurch kann man mutmaßen, dass die eigentlichen Beobachtungszeiten kürzer sein müssten. Uns interessieren hier die konkreten Beobachtungszeiten für die Patienten insgesamt, nicht das, was in der Methodik ist – das ist natürlich klar –, sondern die eigentlich konkreten Beobachtungszeiten bzw. die Behandlungszeiten für beide Studien. Die sind nur für die Behandlungsphase der 203-Studie angegeben. Die haben wir auch als adäquat angesehen. Für die andere Studie ist es nach unserer Meinung nach wie vor unklar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Frau Rissling. – Herr Schwenke noch mal.

**Herr Dr. Schwenke (MYR):** Das muss ich in der Tat noch einmal nachschauen; das können wir Ihnen aber nachliefern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke. – Frau Rissling noch mal?

**Frau Dr. Rissling:** Nein, das war es, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke. – Weitere Fragen? – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe noch zwei Fragen. Mit der einen Frage möchte ich noch einmal kurz auf das histologische Ansprechen oder auf die Fibrose zurückkommen. Es ist klar, das sind eher Daten, die man nach längerem Verlauf erwarten würde. In der Nutzenbewertung ist die Frage relevant, ab welchem Grad von Fibrose das patientenrelevant wäre. Vielleicht könnten Sie das vonseiten der Kliniker kommentieren.

Die zweite Frage, die ich habe, bezieht sich auf die Studie MYR 203. Dort gab es noch einen dritten Arm – es gab insgesamt sechs Arme, aber ein dritter Arm, von dem der pharmazeutische Unternehmer deutlich gemacht hat, dass er der Meinung ist, dass das hier auch mitbewertet werden sollte, und zwar die Kombination aus Bulevirtid und Peginterferon-Alpha. Dazu hätte ich gerne die Sicht der Kliniker, inwieweit Sie diese Kombination für sinnvoll erachten, vielleicht in Analogie zu der Kombination zu Tenofovir. Es wäre auch gut, wenn uns der pharmazeutische Unternehmer die Daten zu diesen Armen, die in der Nutzenbewertung nicht dargelegt sind, erläutern könnte, und zwar hinsichtlich, damit das nicht ausufert, des HDV-RNA-Ansprechens nach Woche 48 und 72. Vor allen Dingen würde mich interessieren, ob es in dieser Kombination häufigeres negatives HDV-RNA-PCR-Ergebnis gegeben hat als ohne, als in der Monotherapie oder in der Kombination mit Tenofovir. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Wir machen zuerst Block 1 und 2, also Fibrosegrad und dritter Arm, die Kombi und die Relevanz und Einordnung an die beiden Kliniker. Danach würden wir das HDV-RNA-Ansprechen beim pharmazeutischen Unternehmer abfragen. Also, die ersten beiden Fragestellungen, fangen wir mit Herrn Professor Thimme an und dann Herr Mauss. – Bitte schön, Herr Professor Thimme.

**Herr Prof. Thimme (DGVS):** Vielen Dank. – Ich habe die Frage so verstanden: Richtung Therapieindikation abhängig vom Fibrosegrad. War das richtig? Dann ist es so, dass eine fortgeschrittene Fibrose bei zeitgleichem Vorliegen von Transaminasen und die assoziierte Virämie, die also zeigen, dass wir immer noch eine aktive Entzündung haben, sicherlich die Patientengruppe ist, die wir therapieren. Man darf nicht vergessen, wir haben auch Patienten, die nachweisbar HDV-RNA haben. Bei den normalen Transaminasen, glaube ich, wird mir Herr Mauss zustimmen, sind wir in der Praxis sehr zurückhaltend mit der Therapie. Wir behandeln nicht das Virus bei der aktuellen Konstellation, sondern wir behandeln die Erkrankung. Wir behandeln dann, wenn wir Sorge haben, dass wir ein Therapiefortschreiten haben und, wie gesagt, dann Virämie plus Transaminase plus Fibrosenachweis im Fibroscan. Das wäre für mich eine klare Therapieindikation, unabhängig ob Grad 2 oder 3. Das wäre eine histologische Sicherung. Die würde ich nicht für notwendig erachten, wenn wir Hinweise auf eine Fibrose auch in anderen Methoden, Bildgebung etc. haben.

Zweite Frage, Kombinationstherapie: Ich habe vorhin schon angedeutet, das halte ich tatsächlich in dieser Konstellation für einen hochinteressanten Ansatz. Erste Studien haben ein sehr schönes Therapieansprechen gezeigt, vor allem im Gegensatz zu der alleinigen Therapie eine wirkliche Elimination der zugrundeliegenden Hepatitis B, sodass ich denke, dass das ein Aspekt ist, der in der Klinik sicherlich mit großem Interesse begleitet und aktuell in kleinen Studien adressiert wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann Herr Mauss ergänzend vielleicht.

**Herr Dr. Mauss (dagnä):** Ich meine, Herrn Thimme formuliert das immer so prägnant, dass ich dann nur noch sekundieren kann. Im Grunde ist es ähnlich wie bei der Hepatitis B. Das ist eine ähnlich verlaufende Erkrankung. Das heißt, wenn man eine Therapieentscheidung trifft, ist die bei der Hepatitis D mit Bulevirtid offensichtlich auch eine langjährige. Wenn wir dem Patienten eine Therapie empfehlen, möchten wir den Krankheitsverlauf beeinflussen. ... (akustisch unverständlich). Es ist die Leber, die betroffen ist. Insofern kann ich da nur zustimmen. Ich habe eine ganze Reihe von Patienten mit einem zum Glück bisher günstigen Verlauf. Ich habe auch Patienten, die inzwischen schon Hepcludex bekommen, weil sie noch eine kompensierte Zirrhose haben und ich nicht darauf warten möchte, dass es den letzten Schritt geht, die letzten 15 Prozent der Leber verschwinden und die Patienten dann dekompensieren. Das heißt, Priorität haben Patienten mit einer relevanten Leberfibrose. Auch wir machen das wie die meisten großen Zentren mit Fibroscan nichtinvasiv.

In Sachen Interferon bin ich ein wenig skeptischer, muss ich sagen. Das sind kleine Studiendaten. Interferon ist nicht nebenwirkungsfrei. Es wird zunehmend schwerer zu erhalten sein. Das heißt, die Frage ist, wo wir nächstes Jahr noch Interferon herbekommen können. Wenn die Studien weiter durchgeführt würden, würde ich es sehr begrüßen, weil wir gern endlich eine Therapie hätten, und Interferon hat das Potenzial dazu. Aus den vorliegenden Studien kann man nicht wirklich entnehmen, dass das auch sicher so sein wird. Herr Thimme und ich und viele andere kennen diese kleinen Studien, die viel Hoffnung wecken. Dann kommt eine Studie, die endlich einmal große Zahlen hat, und dann zerfällt das wieder.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Ergänzung. – Dann haben wir jetzt die dritte Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zu dem RNA-Ansprechen. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Schwenke, bitte.

**Herr Dr. Schwenke (MYR):** Sehr gerne. – Es ging um die Frage, wie die Kombinationsgruppe mit Bulevirtid mit Peginterferon gegenüber Peginterferon alleine aussieht. Ganz wichtig ist noch mal zu betonen: Peginterferon und auch Tenofovir in den beiden Studien sind die HDV-Begleittherapie, das heißt, die Therapie der unterliegenden HBV, und Bulevirtid ist die Therapie, die obendrauf gesetzt wird, um das Hepatitis-Delta zu bekämpfen, weshalb wir diesen Arm für sehr relevant halten. Im Modul 4 sind die Ergebnisse dargestellt. Nur ganz kurz: Zum virologischen Ansprechen sehen wir in der 203-Studie in der Kombinationsgruppe ein relatives Risiko im Vergleich zu Peginterferon alleine von 2,4 Responderaten von 100 Prozent gegen 40 Prozent. Wenn man das auf die Negativität reduziert, das heißt, wo die HDV-RNA reduziert wird, unterhalb der Nachweisgrenze, dann haben wir 80 Prozent, also zwölf von 15 Patienten, wo wir wirklich diese Eradikation gesehen haben in diesem Kombi-Arm im Vergleich zu 2 von 15 Patienten im Kontrollarm, was schon ein deutlicher Unterschied ist. Das heißt hier sehen wir in der 203 einen deutlichen Effekt. Bei der Sicherheit sehen wir keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, das heißt Bulevirtid plus Peginterferon und Peginterferon alleine.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Wenzel-Seifert, ist Ihre Dreierfrage damit beantwortet oder haben Sie noch eine Nachfrage?

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ja, vielen Dank, ist beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann ist jetzt Frau Schwalm vom IQWiG an der Reihe. – Frau Schwalm, bitte.

**Frau Dr. Schwalm:** Guten Tag! Ich hätte eine Frage zu den Patientenzahlen. Es ist so, dass sich die Zulassung auf Patienten mit einer kompensierten Lebererkrankung bezieht. Diese Einschränkung konnte bei den Patientenzahlen nicht berücksichtigt werden. Der Hersteller hat angegeben, dass er dazu keine belastbaren Zahlen findet. Jetzt haben Sie mit Ihrer Stellungnahme eine neue Routinedatenanalyse eingereicht, und diese Routinedatenanalyse hat sich einmal Patienten angeschaut, die in einem Quartal eine ambulante oder eine stationäre Diagnose für eine HDV-Infektion hatten, und Sie haben sich im zweiten Patientinnen und Patienten angeschaut, die in zwei Quartalen eine entsprechende ambulante Diagnose oder in einem eine stationäre Diagnose hatten und sind dann auf circa 2.525 Patienten gekommen. Soweit ich das gesehen habe, haben Sie auch hier nicht berücksichtigt, dass das Ganze auf Patienten mit einer kompensierten Lebererkrankung eingeschränkt wird.

Wir haben aber in dieser Analyse immerhin eine Angabe gefunden, dass bei dieser ersten Gruppe, diesen 4.000 Patienten, die in einem Quartal eine Diagnose hatten, circa 12 Prozent eine Leberzirrhose hatten. Diese Angaben finden wir aber nicht für die Gruppe mit den zwei Quartalen. Jetzt ist meine Frage: Inwieweit kann man diesen Anteil der Patienten mit Leberzirrhose als eine Annäherung an diesen Anteil aller Patienten mit einer kompensierten Lebererkrankung nehmen? Das ist eine Frage eher an die Experten. Mir ist schon bewusst, bei einer Leberzirrhose wurde hier nicht zwischen kompensiert und nicht kompensiert differenziert, aber die Frage ist trotzdem: Inwieweit kann man über diesen Anteil eine Annäherung finden? Die zweite Frage geht konkret an den Hersteller: Gibt es diesen Anteil derjenigen mit einer Leberzirrhose auch für die Gruppe, die Sie letztlich als die relevante ausgewiesen haben, die dieses M2Q-Kriterium, die in zwei Quartalen eine Diagnose hatten? – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Schwalm. Wer möchte? – Herr Dr. Mauss zum ersten Teil, dann Herr Professor Neubauer zum zweiten.

**Herr Dr. Mauss (dagnä):** Das Problem, das uns hier Bauchschmerzen macht, ist: Wir haben eine sehr zeitlich begrenzte Studiendauer, wir haben eine etwas heterogene Studienpopulation, und wir haben vom antiviralen Ansprechen erhebliche Unterschiede je Patient. Daraus lässt sich extrapolieren, wie der Krankheitsverlauf bei Patienten ist, die eine langfristige Therapie brauchen, um eine Revertierung einer kompensierten Leberzirrhose zu erzielen. Das halte ich für sehr schwierig. Ich denke, wenn das eine andere Erkrankung, ein anderes Präparat und die Indikation anders wäre, würde man sagen: Das ist eine nette Phase-II-Studie, und von da aus sollte man weitermachen. Die Möglichkeit haben wir nicht. Dafür gibt es zu wenige Patienten, und es gibt auch keine vernünftige Therapiealternative. Das heißt, dass wir eine Reihe dieser Fragen, die Sie jetzt stellen, eigentlich nur in der Praxis beantworten können, wenn wir Patienten über einen längeren Zeitraum therapieren. Was wir eben schon einmal angesprochen haben, auch die Dosis war bisher noch unklar. Es kann sein, dass ein Teil der Patienten in so einer Situation von einer Dosiserhöhung profitieren würden ... (akustisch unverständlich). Ich will mich nicht drücken, aber im Grunde genommen sind die Daten aus den gegebenen Umständen im Moment zu schwach, um solche differenzierten Fragen anhand dieser kleinen Population sauber beantworten zu können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt Herr Professor Neubauer für den pharmazeutischen Unternehmer.

**Herr Prof. Dr. Neubauer (MYR):** Zu den Patientenzahlen noch einmal im Detail: Zur Frage, wie viele Patienten anteilig eine kompensierte versus dekomensierte Zirrhose haben, haben wir im Dossier und in der Stellungnahme geschrieben, da können wir die Experten fragen und bekommen dann verschiedene Schätzungen. In der Literatur haben wir das nicht verlässlich gefunden. Die Kassendatenanalyse, die wir jetzt mit der Stellungnahme eingereicht haben, belegen aus meiner Sicht diese 2.500 als Mittelwert für die Patientenzahl eigentlich recht schön, weil es noch mal ein anderer Ansatz ist. Gleichzeitig hat es jede Menge Limitationen. Wir sehen diese Unterschiede zwischen M2Q und nicht M2Q, wir sehen Nebendiagnosen, die mit 10 Prozent eine Leberzirrhose – – Es sind aber ambulante und stationäre Daten gemischt. Es ist am Ende doch wieder eine kleine Patientenfallzahl. Die Diagnosequalität, die da ankommt, zumindest im ambulanten Bereich, ist fraglich, im stationären Bereich ist es etwas anderes. Ich würde mich nicht trauen, daraus belastbare Rückschlüsse auf die Patientenzahlen oder den Zirrhosegrad zu ziehen, sonst hätten wir das gemacht. Aber wir denken, dass das nicht wirklich verlässlich möglich ist. Wir können da also von einer gewissen Unterschätzung für die Patienten mit Leberzirrhose ausgehen, aber wie viele das wirklich sind, ist, glaube ich, zu variabel und nicht verlässlich von unserer Seite.

**Herr Dr. Mauss (dagnä):** Darf ich dazu auch etwas sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Herr Dr. Mauss (dagnä):** Entschuldigung, dass ich hier reinpresche. Wir hatten mit der AOK Nord in Hamburg versucht, solche Daten zu erstellen. Das ist im ambulanten Bereich nicht verlässlich möglich. Das Problem ist, dass es eine Erkrankung ist, für die es keine Medikation gibt, die auch schlecht kodiert wird. Das heißt, es gibt Zirrhose-Patienten, die über mehrere Quartale keine Hepatitis D kodiert haben. Es gibt Hepatitis-D-Patienten, bei denen nichts zusätzlich kodiert ist. Das heißt, seriöse Daten aus der Versorgungslandschaft zu generieren, ist derzeit, glaube ich, kaum möglich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Ergänzung, Herr Mauss. – Ich sehe auch Nicken bei Herrn Thimme und bei Herrn Neubauer. – Frau Schwalm, ist Ihre Frage damit beantwortet?

**Frau Dr. Schwalm:** Ja, das heißt, ich würde jetzt daraus erkennen, dass grundsätzlich die Zahlen – – Es bleibt bei den Zahlen. Sie haben gesagt, die sind einfach nicht eingeschränkt auf Patienten mit einer kompensierten Lebererkrankung, und das können Sie im Moment nicht quantifizieren, auch nicht anhand der Angaben in der Routinedatenanalyse. Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** So habe ich es verstanden, ja. – Frau Wenzel-Seifert, bitte schön.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Danke. – Ich habe noch eine weitere Frage. Wir haben in diesen beiden Phase-II-Studien keinerlei klinische Daten zur Morbidität, finden da keine Patient-Reported-Outcomes und Lebensqualitätsdaten, da hätte ich erst einmal die Frage an die Kliniker. Wäre es in diesen Studienverläufen zu erwarten gewesen, dass man Daten mit Einfluss auf die Lebensqualität und die Morbidität der Patienten hätte erheben können, also Fatigue zum Beispiel? Ist das zu erwarten bei den Ergebnissen, die Sie jetzt virologisch und serologisch gesehen haben, oder sind das eher Dinge, die sich auch erst langfristig einstellen? Die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Planen Sie Studien, in denen diese Endpunkte erhoben werden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Erster Teil an die Kliniker. Herr Professor Thimme.

**Herr Prof. Thimme (DGVS):** Ich würde das tatsächlich im kurzfristigen Verlauf nicht erwarten. Fatigue ist bei der Hepatitis Delta nicht so ein klassisches Symptom, wie wir das zum Beispiel bei der Hepatitis C haben. Wir haben auch noch die zugrundeliegende Hepatitis B. Da sind tatsächlich das virologische Ansprechen und der Langzeitverlauf, glaube ich, die entscheidenden Parameter.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Mauss, Haken dran?

**Herr Dr. Mauss (dagnä):** Ja, Haken dran.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke. – Zweiter Teil an pU. Planen Sie noch Studien? – Frau Dr. Schöneweis, bitte.

**Frau Dr. Schöneweis (MYR):** Ja, es ist in unserem Interesse, dass wir diese Daten sammeln und in den derzeit laufenden Studien, vor allem in unserer Phase-III-Studie, der MYR301, erheben wir diese Lebensqualitätsdaten schon und auch im weiteren Verlauf der Studie. Diese Daten werden uns 2025 vorliegen, und diese präsentieren wir dann gerne.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, Frage beantwortet?

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann frage ich: Weitere Fragen? Bänke, PatV, FB-Med? Keine. Ich sehe keine weiteren Fragen mehr. – Herr Oppermann, bitte.

**Herr Dr. Oppermann:** Ich hätte doch noch eine Frage zu dem Studienarm in der Kombination mit Peginterferon. Wenn man sich die Fachinformation und die Zulassung genau anschaut, erkennt man, dass zum Beispiel in der Fachinformation, Abschnitt 4.2, Bulevirtid als Monotherapie oder in Kombination mit einem Nukleosid oder Nukleotidanalogon zur Behandlung der HBV-Grundinfektion verabreicht werden sollte. Das Peginterferon ist hier nicht benannt. Auch im EPAR ist zu erkennen, dass Sie die

Kombination mit Peginterferon nicht beansprucht haben. Könnten Sie dazu kurz begründen, warum Sie den Arm in der Kombination vor diesem Hintergrund der Zulassung relevant finden? Vielleicht beschreiben Sie noch einmal, ob und wie das in den geplanten Studien zusätzlich untersucht wird. – Vielen Dank.

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

**Frau Dr. Schöneweis (MYR):** Mit dem Hintergrund auf den Zulassungstext bzw. die Fachinformation, damit möchte ich gerne anfangen. Hier sehen wir die Kombinationstherapie mit Peginterferon ganz klar als Therapie für die zugrundeliegende Hepatitis-B-Infektion, also nicht für die Hepatitis-Delta-Infektion, sondern ganz klar für die Hepatitis-B-Infektion. Sie haben das richtig gesagt. Das ist explizit als Monotherapie oder Kombinationstherapie mit Nukleosidanalogen erwähnt. Trotzdem findet sich in der Sektion 4.4 – und das ist mit der EMA so abgesprochen bzw. geproofed –, dass es sehr wichtig ist, dass die zugrundeliegende Hepatitis-B-Infektion wirklich adäquat therapiert wird. Hier sind eben zwei oder mehrere Medikamente zugelassen. Auf der einen Seite haben wir die Nukleosidanaloga und auf der anderen Seite das Interferon-Alpha, das von den Ärzten gewählt werden kann, um die zugrundeliegende Hepatitis-B-Infektion zu behandeln.

Der zweite Teil der Frage bezog sich auf die weiteren klinischen Forschungen, ob wir das weiter verfolgen. Dies tun wir; hier läuft derzeit eine Phase-II-Studie, die sogenannte MYR204, wo über 48 Wochen eine Kombinationstherapie von Bulevirtid mit Interferon untersucht wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Schöneweis. – Herr Oppermann, Frage damit beantwortet?

**Herr Dr. Oppermann:** Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Dann habe ich Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Frau Bickel:** Ich habe jetzt auch noch eine Frage zur Kombination mit Tenofovir. Wird das Tenofovir zur Behandlung der Hepatitis D oder B eingesetzt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Schöneweis, bitte.

**Frau Dr. Schöneweis (MYR):** Das Tenofovir wird ganz klar für die Hepatitis-B-Infektion angewendet. Das ist so auch im Zulassungstext für Tenofovir vorgesehen. So haben wir das auch in der einen randomisierten Phase-II-Studie gemacht, dass das Tenofovir wirklich für die zugrundeliegende Hepatitis-B-Infektion gegeben wurde und Bulevirtid für die Hepatitis-Delta-Infektion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Mauss dazu, dann noch mal eine Nachfrage von Frau Bickel. – Herr Mauss, bitte, und dann Frau Bickel.

**Herr Dr. Mauss (dagnä):** Ich habe noch einen anderen Punkt. Da wir eine antivirale Therapie machen, die über die HDV-RNA gesteuert wird, ist es wichtig, dass im niedergelassenen Bereich derzeit der EBM diese Ziffer nicht abdeckt. Die wird von den Labors dem Doktor oder den Patienten privat in Rechnung gestellt, weil es dazu im Moment keine EBM-Nummer gibt. Das heißt, das war so selten, dass es in Deutschland einfach mal aus dem EBM herausgefallen ist, als weitere ... (akustisch unverständlich) gestrichen wurden. Das müsste man vor dem Hintergrund revidieren, dass es jetzt eine zugelassene Therapie gibt, die genau diesen Marker als Ziel hat.

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

**Frau Bickel:** Gut, dass Sie das noch einmal erwähnen. Aber tatsächlich gibt es jetzt schon eine Prozedur, die gesetzlich festgelegt ist. Das heißt, wenn in der Fachinformation etwas zwingend erforderlich ist, dann muss auch der EBM angepasst werden. Aber wir würden das trotzdem aufgreifen und an die entsprechenden Kollegen weiterleiten.

Ich habe aber noch eine andere Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben gerade gesagt, Tenofovir wird zur Behandlung der Hepatitis B eingesetzt. Da verstehe ich nicht, warum nicht die EMA das Label plus Interferon benutzt hat. Also, Interferon wird auch zur Behandlung der Hepatitis B eingesetzt. Das verstehe ich nicht, wo der Unterschied zwischen den beiden Therapieformen sein soll.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Schöneweis, bitte.

**Frau Dr. Schöneweis (MYR):** Zum Zeitpunkt der Zulassung hatten wir vor allem die große 202-Studie, also unsere randomisierte kontrollierte Phase-II-Studie 202 zur Verfügung, in der wir alle 120 Patienten mit Tenofovir für die zugrundeliegende HBV-Therapie behandelt haben. Das hat auch die EMA als sehr hinweisend auf eine positive Wirksamkeit und Sicherheit genommen, um hier die Zulassung auszusprechen. Deshalb ist es auch in der Fachinformation so widergespiegelt, dass zum einen, wie vorhin schon erwähnt, wirklich auf die Monotherapie und die Kombinationstherapie mit einem Nukleosidanalogen sehr explizit hingewiesen wird. Nichtsdestotrotz ist auch erwähnt, dass bitte die Richtlinien, die derzeit zur Verfügung stehen, zum Beispiel die EASL- oder die AASLD-Guideline berücksichtigt werden sollen, wenn es um die Behandlung der zugrundeliegenden Hepatitis-B-Infektion geht. In diesen Leitlinien ist Peginterferon erwähnt. Deshalb haben wir in der 203-Studie gesagt, okay, in dieser randomisierten kontrollierten Studie haben wir für die zugrundeliegende Hepatitis-B-Infektion die Behandlung mit Interferon vorgesehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel?

**Frau Bickel:** Ja, trotzdem lag diese Interferon-Studie der Zulassungsbehörde vor. Warum hat sie, wenn sie vorlag, nur das für Tenofovir oder für die Nukleosidanaloga ausgesprochen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Schöneweis.

**Frau Dr. Schöneweis (MYR):** Ja, die 203-Studie lag mit ihren vier Behandlungsarmen der EMA zur Begutachtung vor. Dies wurde auch diskutiert, und sie sind, wie es in der Fachinformation derzeit beschrieben ist, zu dem übereinkommenden Schluss gekommen, dass es so explizit als Monotherapie bzw. als Kombination mit den Nukleosidanaloga vorhanden ist und dass, wenn es um die Peginterferon-Therapie geht, dieser Zusatz in der Fachinformation erwähnt wird, dass hier bitte richtlinienkonform wie zum Beispiel in der EASL-Guideline oder auch in den deutschen S3-Richtlinien behandelt werden kann, ohne den weiteren Zusatz von Interferon zu nennen, ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ja, ich höre auf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann schaue ich in die Runde. Weitere Wortmeldungen? – Ich sehe keine mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer MYR die Gelegenheit

geben, aus seiner Sicht noch einmal die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Wer macht das? Wieder Herr Vogel oder ein anderer? – Herr Vogel, bitte schön, Sie haben das Wort.

**Herr Vogel (MYR):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Meine Damen und Herren! Vielen Dank für die offene und konstruktive Diskussion heute. Für uns war es wichtig, mit Ihnen in den Dialog eintreten zu können, da aus unserer Sicht Hepcludex wesentlich zu einer besseren Versorgung von schwerer-erkrankten HDV-Patienten beiträgt. Lassen Sie mich noch einmal explizit auf die Situation dieser schwer-erkrankten Patienten hinweisen. Wir sprechen über Patienten mit chronischer Hepatitis-Delta-Infektion, der schwersten Form der viralen Hepatitiden. Das Risiko für schwerwiegende Verläufe mit Leberzir-rose, hepatozellulärem Karzinom, Leberdekomensation, notwendiger Lebertransplantation und Tod steigt für diese Patienten gegenüber einer alleinigen HDV-Infektion deutlich an. Hepcludex ist die erste und einzige Therapieoption für diese Patienten. Die Verbesserung für die Patienten durch Hepcludex liegt vor allem in dem virologischen und dem biochemischen Ansprechen und der damit dauerhaften Suppression der Viruslast bei hoher Verträglichkeit, nachgewiesen durch randomisierte kontrollierte Studien mit dem Evidenzgrad Ib. Daher sehen wir einen evidenzbasierten, formal im Ausmaß nicht quantifizierbaren, mindestens aber beträchtlichen Vorteil für Hepcludex. Damit möchten wir zum Schluss kommen und uns nochmals für die offene und konstruktive Diskussion heute bedanken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für dieses Schlusswort und für die Zusammenfassung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers. Danke an alle, die uns heute Rede und Ant-wort gestanden und unsere Fragen beantwortet haben, insbesondere auch an die klinischen Experten. Wir können die Anhörung damit beenden. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstver-ständlich in unsere Abwägungen bei der Entscheidung einbeziehen. Ich beende die Anhörung, wün-sche denen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Tag. Teilweise haben wir bei der nächsten Anhö-rung noch identische Personen, und es geht in vier Minuten weiter mit der nächsten Anhörung multi-restente HIV-Infektion Ibalizumab. Danke schön und noch einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 13:58 Uhr