

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

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

*Bulevirtid (HEPCLUDEX<sup>®</sup>)*

MYR GmbH

**Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 31.08.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	27

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Bulevirtid auf Endpunktebene.....	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	26

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Wirkmechanismus von Bulevirtid .....	9
Abbildung 2: HDV- und HBV-Infektion und Erkrankung (schematische Darstellung).....	22

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALT	Alanin-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BLV	Bulevirtid
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CHB	Chronische Hepatitis B
CHD	Chronische Hepatitis D
d. h.	das heißt
DNA / DNS	<i>Deoxyribonucleic Acid</i> / Desoxyribonukleinsäure
EMA (auch: EMEA)	<i>European Medicines Agency</i>
EU / EG	Europäischen Union / Europäische Gemeinschaft
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HBsAg	HBV Oberflächenprotein
HDV	Hepatitis-D-Virus
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
NA	Nukleosid-/ Nukleotid-Analogon
n. b.	nicht berechenbar
NTCP	Natriumtaurocholat-Co-Transport-Polypeptid
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> / Polymerase-Kettenreaktion
PegIFN $\alpha$	Peginterferon alfa-2a
PT	<i>Preferred Term</i>
RKI	Robert Koch-Institut
RNA / RNS	<i>Ribonucleic Acid</i> / Ribonukleinsäure
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class (nach MedDRA)

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SUE	Schwerwiegendes UE
TDF	Tenofovirdisoproxilfumarat
UE	unerwünschte Ereignisse
vs.	versus
WHO	<i>World Health Organization</i>
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	MYR GmbH
<b>Anschrift:</b>	Hessenring 89 61348 Bad Homburg Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	MYR GmbH
<b>Anschrift:</b>	Hessenring 89 61348 Bad Homburg Deutschland



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Bulevirtid
<b>Handelsname:</b>	HEPCLUDEX®
<b>ATC-Code:</b>	J05AX28

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Bulevirtid blockiert den Eintritt von Hepatitis-D-Viren (HDV) und auch von Hepatitis-B-Viren (HBV) in Hepatozyten durch die Bindung an und Inaktivierung von Natriumtaurocholat-Co-Transport-Polypeptid (NTCP), einem hepatischen Gallensalz-Transporter, der als essentieller HBV-/ HDV-Eintrittsrezeptor dient. Aufgrund der Eliminierung infizierter Hepatozyten (durch Immunsystem-vermittelte Zellzerstörung, zytolytischer Effekte der HDV-Replikation oder durch natürlichen Zelltod) und des Schutzes nicht infizierter und neu gebildeter Hepatozyten vor einer Neu-/ bzw. Re- Infektion kommt es in der Konsequenz zu einer Gesamtverringering infizierter Zellen.

Bulevirtid ist ein 47 Aminosäuren langes, N-terminal myristoyliertes, vom HBV-L-Protein (*large surface protein*) abgeleitetes Lipopeptid, das spezifisch an NTCP bindet. Durch diese spezifische Bindung blockiert Bulevirtid den Eintritt von HDV und HBV *in vitro* und *in vivo* bei pikomolaren Konzentrationen.

Bulevirtid ist der erste verfügbare und zugelassene, hochselektive Inhibitor des HDV- / HBV-Eintritts in Hepatozyten und wurde zur Behandlung der chronischen Hepatitis Delta entwickelt. Zur Behandlung der chronischen Hepatitis Delta gibt es derzeit keine zugelassenen Wirkstoffe.

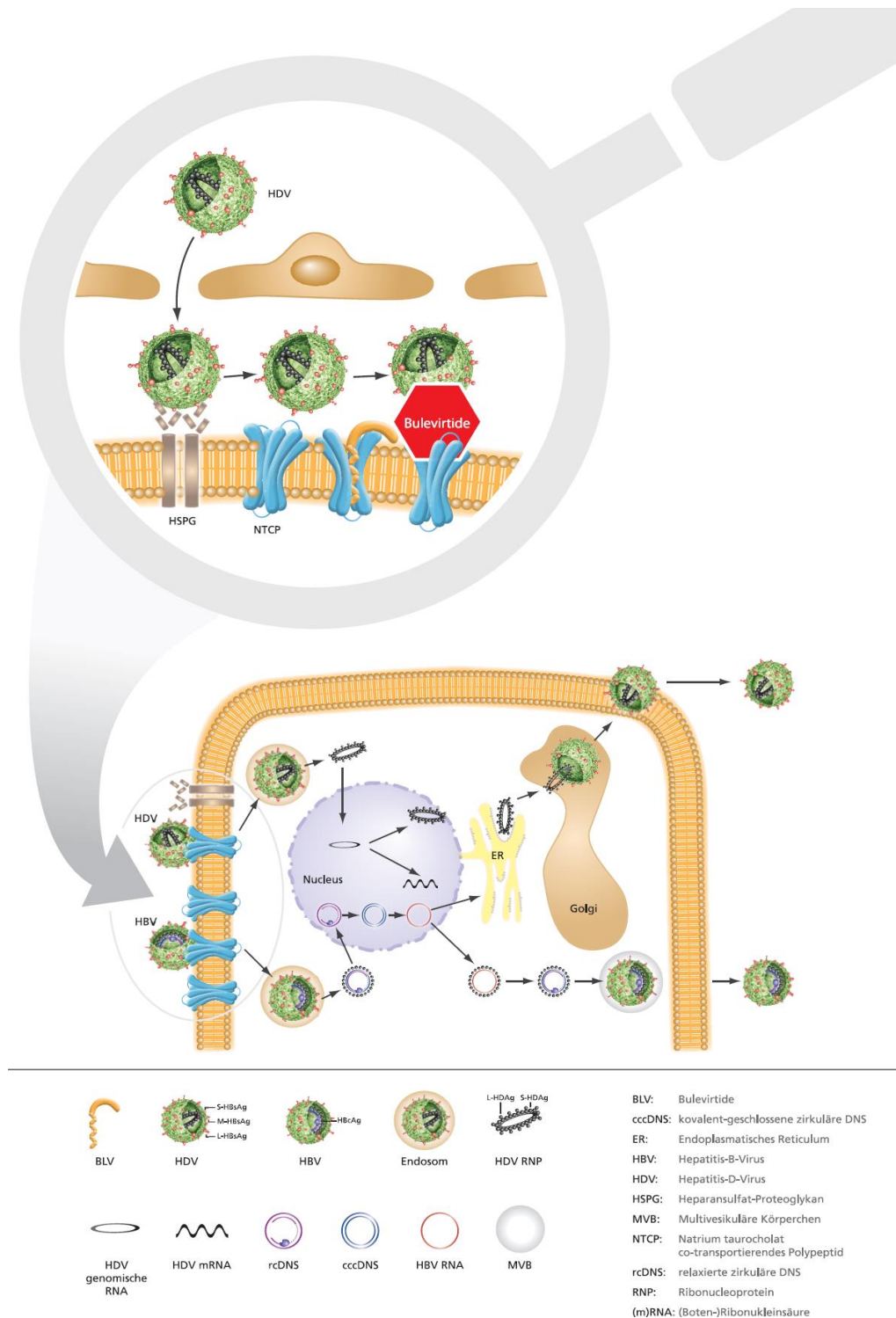


Abbildung 1: Wirkmechanismus von Bulevirtid

Vereinfacht im oberen Teil der Abbildung dargestellt, wird der Eintritt des Hepatitis-D-Virus durch eine NTCP-vermittelte Internalisation und den von HDV genutzten NTCP-Transportmechanismus in Hepatozyten durch Bulevirtid verhindert. In der unteren Hälfte der Abbildung ist die Replikation von HDV und HBV intrazellulär dargestellt, auf die hier nicht eingegangen wird.

Quelle: eigene Darstellung MYR GmbH

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
HEPCLUDEX wird angewendet zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden.	31.07.2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Bulevirtid ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999.

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion und kompensierter Lebererkrankung	Nicht zutreffend <sup>c</sup> ; adäquate Therapie der zugrunde liegenden HBV-Infektion entsprechend medizinischen Standards

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.  
c: Die Benennung der zVT entfällt formal aufgrund des bestehenden Status von Bulevirtid als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß Artikel 3 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der EU vom 16.12.1999.

EG: Europäische Gemeinschaft; EU: Europäischen Union; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Auf Grund des Orphan Drug Status von Bulevirtid ist gemäß § 35 a Abs. 1 Satz 10 SGB V formal keine zweckmäßige Vergleichstherapie angezeigt. Nachweise gemäß § 35 a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden.

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat im Rahmen des EUnetHTA-Verfahrens als kombinierte Beratung europäischer HTA Behörden und der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) am 15.05.2018 und finalem Empfehlungsdokument vom 12.06.2018 stattgefunden. Zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt eine Festlegung spezifisch durch den G-BA vor: „The

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

appropriate comparator for patients with chronic hepatitis D infection is an adequate therapy of the underlying HBV infection according to medical standards.”, d. h.:

*adäquate Therapie der zugrunde liegenden HBV-Infektion entsprechend medizinischen Standards*

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bulevirtid erfolgt anhand der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudien:

- von Bulevirtid im Vergleich zu Best Supportive Care (BSC) mit festgelegter HBV-Begleittherapie Tenofovir (TDF) (Studie MYR 202)
- von Bulevirtid im Vergleich zu Best Supportive Care (BSC) mit und ohne HBV-Begleittherapie Peginterferon alfa-2a (PegIFN $\alpha$ ) (Studie MYR 203 Hauptstudie)

Anmerkung: Die Ergebnisse der monozentrischen Phase-1b/2a-Studie MYR 201 [HDV] mit n=8 Patienten je Gruppe werden im Dossier in Modul 4A für alle Endpunkte ergänzend dargestellt. Basierend auf der Anlage als Substudie der Hepatitis-B-Studie MYR 201 per Amendment und unter Berücksichtigung des Verzerrungspotential aufgrund des monozentrischen Designs und der geringen Fallzahl wird die Studie MYR 201 jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Zu Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Bulevirtid (Handelsname: HEPCLUDEX<sup>®</sup>) für der Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion und kompensierter Lebererkrankung wurden zwei multizentrische, randomisierte Phase-2-Studien, die Studie MYR 202 mit HBV-Begleittherapie Tenofovir und die Studie MYR 203 mit und ohne Begleittherapie PegIFN $\alpha$ , herangezogen.

In der folgenden Tabelle 1-7 werden die Ergebnisse sowie das Ausmaß des Zusatznutzens von HEPCLUDEX<sup>®</sup> gegenüber der zVT nach Maßgabe des Arztes für die betrachteten Endpunkte im Detail zusammengefasst. Eine Meta-Analyse der Studien MYR 202 und MYR 203 ist nicht möglich, da die Studienpopulationen bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien deutlich voneinander abweichen und somit keine hinreichende Ähnlichkeit der Studien vorliegt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Bulevirtid auf Endpunktebene

	<b>Effektschätzer (95 % KI) / Ereignisanteil Bulevirtid vs. Kontrolle / p-Wert des Tests auf Behandlungseffekt</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes</b>
<b>Mortalität</b>		
UE mit fatalem Ausgang	<p><b>MYR 202 (Kontrolle BSC mit Tenofovir)</b> Bulevirtid 2 mg / Tag mit Tenofovir 0 vs. 0 Patienten mit Ereignis</p> <p><b>MYR 203 (Kontrolle BSC mit PegIFN<math>\alpha</math>)</b> Bulevirtid 2 mg / Tag mit PegIFN<math>\alpha</math> 0 vs. 0 Patienten mit Ereignis Bulevirtid 2 mg / Tag ohne PegIFN<math>\alpha</math> 0 vs. 0 Patienten mit Ereignis</p>	Kein Zusatznutzen belegt
<b>Morbidität</b>		
Virologisches Ansprechen in Bezug auf Hepatitis Delta (d. h. HDV-RNA-Negativierung oder Verringerung der HDV-RNA um mehr als 2 log <sub>10</sub> -Stufen gegenüber Baseline)	<p><b>MYR 202 (Kontrolle BSC mit Tenofovir)</b> Woche 24 Bulevirtid 2 mg / Tag mit Tenofovir RR=15,00 [2,12; 105,99], p&lt;0,0001 53,6% vs. 3,6%</p> <p><b>MYR 203 (Kontrolle BSC mit PegIFN<math>\alpha</math>)</b> Woche 48 Bulevirtid 2 mg / Tag mit PegIFN<math>\alpha</math> RR=2,38 [1,31; 4,34], p=0,0160 100,0% vs. 40,0% Bulevirtid 2 mg / Tag ohne PegIFN<math>\alpha</math> RR=1,50 [0,71; 3,16], p=0,2815 60,0% vs. 40,0%</p>	Zusatznutzen mit Ausmaß Nicht quantifizierbar
Virologisches und biochemisches Ansprechen (d. h. HDV-RNA-Negativierung oder Verringerung der HDV-RNA um mehr als 2 log <sub>10</sub> -Stufen gegenüber Baseline und ALT-Normalisierung)	<p><b>MYR 202 (Kontrolle BSC mit Tenofovir)</b> Woche 24 Bulevirtid 2 mg / Tag mit Tenofovir RR=13,00 [0,77; 220,29], p=0,0102 21,4% vs. 0,0%</p> <p><b>MYR 203 (Kontrolle BSC mit PegIFN<math>\alpha</math>)</b> Woche 48 Bulevirtid 2 mg / Tag mit PegIFN<math>\alpha</math> RR=2,00 [0,43; 9,32], p=0,3694</p>	Zusatznutzen mit Ausmaß nicht quantifizierbar



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	26,7% vs. 13,3% Bulevirtid 2 mg / Tag ohne PegIFN $\alpha$ RR=4,00 [1,01; 15,81], p=0,0223 53,3% vs. 13,3%	
Biochemisches Ansprechen (d. h. ALT-Normalisierung)	<b>MYR 202 (Kontrolle BSC mit Tenofovir)</b> Woche 24 Bulevirtid 2 mg / Tag mit Tenofovir RR=6,00 [1,48; 24,39], p=0,0022 42,9% vs. 7,1%  <b>MYR 203 (Kontrolle BSC mit PegIFN<math>\alpha</math>)</b> Woche 48 Bulevirtid 2 mg / Tag mit PegIFN $\alpha$ RR=1,00 [0,31; 3,28], p=1,0000 26,7% vs. 26,7% Bulevirtid 2 mg / Tag ohne PegIFN $\alpha$ RR=2,75 [1,13; 6,72], p=0,0120 73,3% vs. 26,7%	Zusatznutzen mit Ausmaß nicht quantifizierbar
Histologische Fibrosemarker (Ishak-Fibrose-Score Knodell-Fibrose-Score Metavir-Fibrose-Score Metavir-Aktivitätsgrad Histologischer Aktivitätsindex)	<b>MYR 202 (Kontrolle BSC mit Tenofovir)</b> Woche 24 Es liegen keine bewertbaren Daten vor.  <b>MYR 203 (Kontrolle BSC mit PegIFN<math>\alpha</math>)</b> Woche 48 Es liegen keine bewertbaren Daten vor.	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Es liegen keine Daten vor.		Zusatznutzen nicht belegt
<b>Verträglichkeit</b>		
UE	<b>MYR 202 (Kontrolle BSC mit Tenofovir)</b> Bulevirtid 2 mg / Tag mit Tenofovir RR=1,29 [0,81; 2,04], p=0,2844 64,3 vs. 50,0%  <b>MYR 203 (Kontrolle BSC mit PegIFN<math>\alpha</math>)</b> Bulevirtid 2 mg / Tag mit PegIFN $\alpha$ RR=1,15 [0,91; 1,44], p=0,1501 100,0% vs. 86,7%	Keine Bewertung aufgrund der Surrogatkomponenten

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Bulevirtid 2 mg / Tag ohne PegIFN $\alpha$ RR=1,15 [0,91; 1,44], p=0,1501 100,0% vs. 86,7%	
SUE	<p><b>MYR 202 (Kontrolle BSC mit Tenofovir)</b> Bulevirtid 2 mg / Tag mit Tenofovir RR=0,33 [0,01; 7,85], p=0,3173 0,0% vs. 3,6%</p> <p><b>MYR 203 (Kontrolle BSC mit PegIFN<math>\alpha</math>)</b> Bulevirtid 2 mg / Tag mit PegIFN<math>\alpha</math> RR=3,00 [0,13; 68,26], p=0,3173 6,7% vs. 0,0% Bulevirtid 2 mg / Tag ohne PegIFN<math>\alpha</math> RR=1,00 [0,02; 47,38], p n. b. 0,0% vs. 0,0%</p>	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
Schwere UE	<p><b>MYR 202 (Kontrolle BSC mit Tenofovir)</b> Bulevirtid 2 mg / Tag mit Tenofovir RR=3,00 [0,33; 27,12], p=0,3037 0,0% vs. 3,6%</p> <p><b>MYR 203 (Kontrolle BSC mit PegIFN<math>\alpha</math>)</b> Bulevirtid 2 mg / Tag mit PegIFN<math>\alpha</math> RR=1,57 [0,84; 2,92], p=0,1427 73,3% vs. 46,7% Bulevirtid 2 mg / Tag ohne PegIFN<math>\alpha</math> RR=0,43 [0,14; 1,35], p=0,1277 20,0% vs. 46,7%</p>	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
UE, die zum Therapieabbruch führten	<p><b>MYR 202 (Kontrolle BSC mit Tenofovir)</b> Bulevirtid 2 mg / Tag mit Tenofovir RR=0,33 [0,33; 7,85], p=0,3173 0,0% vs. 3,6%</p> <p><b>MYR 203 (Kontrolle BSC mit PegIFN<math>\alpha</math>)</b> Bulevirtid 2 mg / Tag mit PegIFN<math>\alpha</math> RR=0,50 [0,05; 4,94], p=0,5496 6,7% vs. 13,3% Bulevirtid 2 mg / Tag ohne PegIFN<math>\alpha</math> RR=0,20 [0,01; 3,85], p=0,1501 0,0% vs. 13,3%</p>	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
UE von besonderem Interesse	<b>Jegliche Reaktionen an der</b>	Kein geringerer oder größerer

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Reaktionen an der Injektionsstelle)	<p><b>Injektionsstelle</b></p> <p><b>MYR 202 (Kontrolle BSC mit Tenofovir)</b> Bulevirtid 2 mg / Tag mit Tenofovir RR=5,00 [0,25; 99,67], p=0,1535 7,1% vs. 0,0%</p> <p><b>MYR 203 (Kontrolle BSC mit PegIFN<math>\alpha</math>)</b> Bulevirtid 2 mg / Tag mit PegIFN<math>\alpha</math> RR=1,00 [0,02; 47,38], p&gt;0,9999 6,7% vs. 6,7%</p> <p>Bulevirtid 2 mg / Tag ohne PegIFN<math>\alpha</math> RR=2,00 [0,20; 19,78], p=0,5496 13,3% vs. 6,7%</p>	Schaden belegt
<p>MYR 202: Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie Tenofovir. BSC mit Tenofovir entspricht Best Supportive Care mit festgelegter HBV-Begleittherapie Tenofovir.</p> <p>MYR 203: Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN<math>\alpha</math> entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN<math>\alpha</math>, andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFN<math>\alpha</math> entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFN<math>\alpha</math>. BSC mit PegIFN<math>\alpha</math> entspricht Best Supportive Care mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFN<math>\alpha</math>.</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus.</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion und kompensierter Lebererkrankung	Ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p>		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

*Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

**Mortalität**

Für die Bewertung der Mortalität wurden die UE mit Todesfolge herangezogen. In keiner Behandlungsgruppe einer Studie traten Todesfälle auf. Damit ist kein Zusatznutzen belegt.

**Morbidität**

Die Morbidität wird in diesem Dossier basierend auf dem virologischen Ansprechen in Bezug auf Hepatitis Delta (HDV-RNA-Ansprechen) sowie in Kombination mit biochemischem Ansprechen dargestellt. Eine dauerhafte Suppression der Viruslast bedeutet einen direkt patientenrelevanten Therapieeffekt, die quantitative PCR stellt dabei die sensitivste Messmethode dar. Ergänzend wurden histologische Fibrosemarker untersucht, wobei nur für wenige Patienten Daten vorliegen, so dass keine verlässliche Aussage möglich ist. In Studie MYR 202 war das HDV-RNA-Ansprechen in der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir zum Ende des Behandlungszeitraums (Woche 24) statistisch signifikant besser als in der Kontrollgruppe BSC mit Tenofovir (RR 15,00 (95%-KI: [2,12; 105,99])). In Studie MYR 203 war das HDV-RNA-Ansprechen in der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN $\alpha$  zu allen analysierten Zeitpunkten durchgängig statistisch signifikant besser als in der Kontrollgruppe BSC mit PegIFN $\alpha$ . So zeigte sich zum Ende des Behandlungszeitraums (Woche 48) bei allen Patienten, die mit Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN $\alpha$  behandelt wurden, ein HDV-RNA-Ansprechen, bei den mit BSC mit PegIFN $\alpha$  behandelten Patienten belief sich der entsprechende Anteil auf 40,0 % (RR 2,38 (95%-KI: [1,31; 4,34])).

Vergleichbare Resultate ergaben sich für die weiteren Endpunkte zum kombinierten virologischen und biochemischen Ansprechen.

Für das HDV-RNA-Ansprechen in verschiedenen Operationalisierungen ergibt sich damit in der Zusammenschau ein formal nicht quantifizierbarer, mindestens aber beträchtlicher Zusatznutzen.

Für den Endpunkt histologische Fibrosemarker lagen keine bewertbaren Daten vor, da von einer unzureichenden Anzahl Patienten Ergebnisse vorlagen.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Damit ist kein Zusatznutzen belegt.

### *Verträglichkeit*

In den Studien MYR 202 und MYR 203 wurden die Sicherheitsdaten der gesamten Studienlaufzeiten in die Betrachtung einbezogen. In beiden Studien war die Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) jeglichen Schweregrades in den Bulevirtid-Behandlungsgruppen im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe nicht signifikant verschieden. In keinem Einzel-UE zeigte sich auf Ebene der Systemorganklassen (*System Organ Class*, SOC) ein relevanter Unterschied zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen. Auch auf Ebene der bevorzugten Begriffe (*preferred terms*, PTs) zeigte sich in der Studie MYR 203 kein signifikanter Unterschied. In der Studie MYR 203 zeigte sich ein signifikanter, aber nicht relevanter Unterschied im PT "Gallensäuren gesamt, erhöht" für die Behandlungsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN $\alpha$  im Vergleich zu BSC mit PegIFN $\alpha$  mit einem RR von 2,40 (95% KI [1,12; 5,13]). Im PT "Grippeähnliche Erkrankung" zeigte sich für Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN $\alpha$  ein signifikanter Nachteil gegenüber der Kontrolle mit einem RR von 9,00 (95% KI [1,30; 62,51]).

In der Studie MYR 203 wurde in einem Patienten der Kontrollgruppe ein schwerwiegendes UE berichtet, in der Studie MYR 202 bei einem Patienten in der Behandlungsgruppe von Bulevirtid mit HBV-Begleittherapie PegIFN $\alpha$ . Signifikante Unterschiede zeigten sich in den Studien weder in der Gesamtbetrachtung noch in einzelnen Ereignissen auf Ebene der PTs oder SOCs.

Schwere UE traten in allen Studien auf. In keiner Studie zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den jeweils betrachteten Behandlungsgruppen. Auch auf Ebene der PTs und SOCs zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Auch in den Endpunkten "UE, die zum Therapieabbruch führten" und "UE von besonderem Interesse" zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den betrachteten Behandlungsgruppen.

Damit zeigten sich nur in einer Studie in jeglichen UE zwei Nachteile zu Ungunsten von Bulevirtid, einmal ohne und einmal mit HBV-Begleittherapie PegIFN $\alpha$ .

Unter Beachtung der Schwere der Erkrankung sowie der mangelnden Therapieoptionen verbunden mit dem dringenden Therapiebedarf und den Behandlungszielen für erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis-Delta-Infektion und kompensierter Lebererkrankung zeigen sich insgesamt signifikante Vorteile in den für das Behandlungsziel relevanten Wirksamkeitsendpunkten zu Gunsten von Bulevirtid mit und ohne unterschiedlichen HBV-Begleittherapien im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe.

**In der Gesamtschau ergibt sich damit für Bulevirtid ein evidenzbasierter, formal im Ausmaß nicht-quantifizierbarer, mindestens aber beträchtlicher Zusatznutzen. Dieser ergibt sich vor allem aus dem virologischen und biochemischen Ansprechen.**

## **1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Gemäß Fachinformation wird Bulevirtid angewendet „zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden.“ Eine adäquate Therapie der zugrunde liegenden HBV-Infektion erfolgt gleichzeitig entsprechend der aktuellen Behandlungsleitlinien.

Die Hepatitis D, auch Delta-Hepatitis genannt (früher Delta-Agens oder Delta-Virus genannt), ist eine Infektionskrankheit, die vom Hepatitis-D-Virus ausgelöst wird. Im Folgenden wird für das Virus die Bezeichnung HDV verwendet. HDV ist ein unvollständiges RNA-Virus (Virusoid) und alleine nicht funktionstüchtig: Um sich vermehren zu können, benötigt es die Hülle des Hepatitis-B-Virus (HBV). Eine Infektion mit HDV ist daher immer nur zusammen mit dem HBV möglich: Dies kann als Simultaninfektion, teils auch Koinfektion genannt, d. h. zum selben Infektionszeitpunkt, oder häufiger als Superinfektion, d. h. eine bereits HBV-infizierte Leberzelle wird zu einem späteren Zeitpunkt mit HDV infiziert, erfolgen. Zur Erleichterung des Verständnisses werden in der folgenden Abbildung die Nomenklatur der HBV-Infektion und der Zusammenhang mit der chronischen HDV-Infektion als Zielpopulation dargestellt:

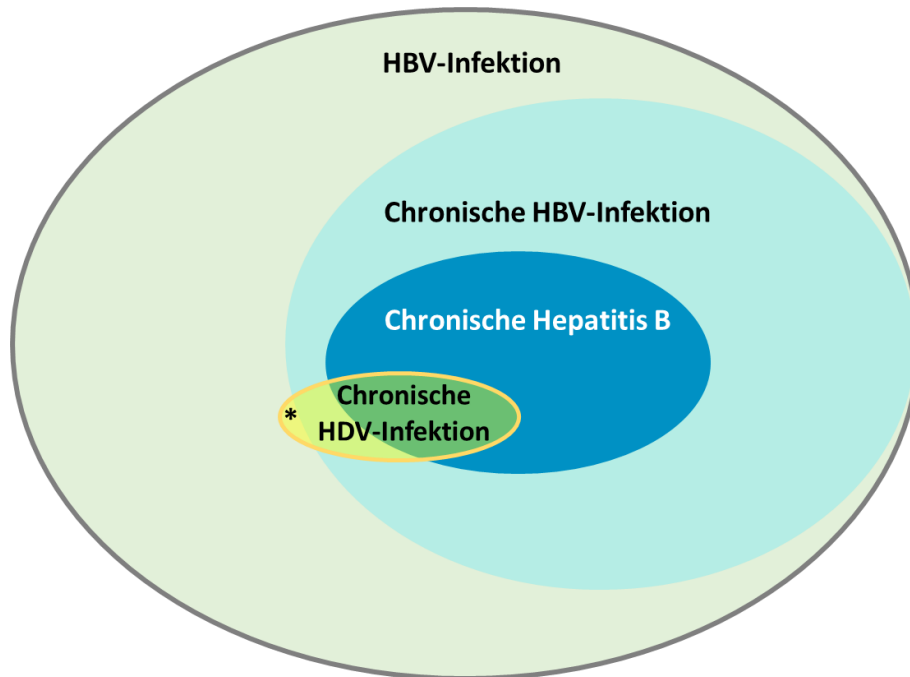


Abbildung 2: HDV- und HBV-Infektion und Erkrankung (schematische Darstellung)

\* Akute HDV-Infektion;

Quelle: eigene Abbildung modifiziert nach Tacke 2019

Die akute HBV-Infektion im Erwachsenenalter mit einem Verlauf  $\leq 6$  Monaten hat eine hohe Spontanheilungsrate von rund 90 %. Bei chronischer HBV-Infektion ( $> 6$  Monaten) bestehen persistierend oder intermittierend erhöhte ALT-Werte, die HBV-DNA ist initial  $> 10^4$  Kopien/ml (d. h. ca. 2.000 IE/ml) und anti-HBc ist positiv. Die chronische Hepatitis B (CHB) ist gekennzeichnet durch HBV-DNA initial  $> 2.000$  IE/ml, persistierend oder intermittierend erhöhte ALT-Werte, Leberbiopsie mit Zeichen der chronischen Hepatitis und mehr als 6 Monate positivem HBsAg. Bei der CHB besteht überwiegend eine Therapieindikation.

Eine chronische HDV-Infektion besteht in der Regel basierend auf einer sogenannten Superinfektion der (chronischen) HBV-Infektion oder chronischen Hepatitis B mit dem Hepatitis-D-Virus. Bei der eher seltenen gleichzeitigen Infektion mit HDV und HBV, der sogenannten Simultaninfektion, kommt es bei rund 90-95 % zu einer Ausheilung beider Infektionen, ähnlich einer Monoinfektion mit HBV im Erwachsenenalter.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Bisher steht für die chronische HDV-Infektion – anders als für chronische Hepatitis B (CHB) – keine wirksame antivirale Therapie zur Verfügung. Eine chronische HDV-Infektion verschlechtert deutlich den Verlauf einer chronischen Hepatitis B bzw. HBV-Infektion. Entsprechend besteht ein erheblicher Behandlungsbedarf für die chronische HDV-Infektion.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zur Behandlung der chronischen Hepatitis Delta gibt es derzeit keine zugelassenen Wirkstoffe. Auch wenn verschiedene Leitlinien eine Empfehlung für PegIFN $\alpha$  bzw. auch für eine NA-Therapie geben, so empfehlen die amerikanischen Leitlinien explizit eine Überweisung an spezialisierte Zentren, damit Patienten experimentelle Therapien erhalten können. Die WHO formuliert entsprechend, dass neue therapeutische Ansätze und Medikamente dringend benötigt werden. Auch das RKI formuliert im Jahr 2019 explizit: „Bisher steht keine wirksame antivirale Therapie zur Verfügung.“

Es besteht somit ein erheblicher ungedeckter Bedarf nach neuen wirksamen Therapieansätzen für die Erkrankung chronische HDV-Infektion. Diesen zu decken, ist das Ziel von Bulevirtid.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion und kompensierter Lebererkrankung	2.543 Patienten (308 bis 4.777)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion und kompensierter Lebererkrankung	Erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion und kompensierter Lebererkrankung	Nicht quantifizierbar, mindestens aber beträchtlich	2.543 Patienten (308 bis 4.777)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion und kompensierter Lebererkrankung	163.060,10 € *
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. * bei Annahme von 19% Mehrwertsteuer-Satz		

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion und kompensierter Lebererkrankung	Nicht zutreffend <sup>b</sup>		
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Bulevirtid ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Wie in Abschnitt 1.4 und Abschnitt 1.6 dargestellt, existieren keine zugelassenen Therapiealternativen.</p> <p>SGB: Sozialgesetzbuch</p>				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Gemäß Fachinformation wird Bulevirtid angewendet „zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden.“  
Nachfolgend findet sich ein Auszug relevanter Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation für Bulevirtid.

### *Diagnostik und Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen*

Die Behandlung darf nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung von Patienten mit HDV-Infektionen erfahren ist.

### *Infrastruktur, Lagerung*

Im Gefrierschrank (-20 °C) aufbewahren. Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Bis zu drei Monate lang im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) aufbewahren und nicht erneut einfrieren.

Nur zur subkutanen Anwendung. Bulevirtid kann an Stellen wie dem Oberschenkel oder in den Bauch injiziert werden. Die Patienten, die sich das Arzneimittel selbst verabreichen, sind angemessen zu unterweisen, um das Risiko von Reaktionen an der Injektionsstelle zu minimieren.

Bulevirtid ist zur subkutanen Injektion vorgesehen, die mit Risiken für Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schwellung, Rötung, Reizung, Juckreiz, Infektion, Hämatom und lokalen Schmerzen einhergeht. Diese lokalen Reaktionen treten mit höherer Wahrscheinlichkeit auf, wenn die Injektion versehentlich fehlplatziert oder die Lösung versehentlich in das Weichgewebe fehlgeleitet wird.

### *Behandlungsdauer*

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht bekannt. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie dies mit einem klinischen Nutzen verbunden ist.

Im Falle einer anhaltenden (6 Monate) HBsAg-Serokonversion oder eines Verlusts des virologischen oder biochemischen Ansprechens sollte ein Behandlungsabbruch erwogen werden.

### *Versäumte Dosen*

Wenn eine Injektion ausgelassen wurde und seit dem geplanten Zeitpunkt weniger als 4 Stunden vergangen sind, muss die Injektion so bald wie möglich durchgeführt werden. Der Zeitpunkt der nächsten Injektion wird nicht ab dem Zeitpunkt der „Rettungs“-Injektion berechnet, sondern gemäß dem zuvor festgelegten Injektionsplan. Daher muss am folgenden Tag zur festgelegten Zeit mit dem üblichen Anwendungsschema fortgefahren werden.

Wenn eine Injektion versäumt wurde und seit dem geplanten Zeitpunkt mehr als 4 Stunden vergangen sind, sollte die versäumte Dosis nicht verabreicht werden.

Die nächste Injektion findet dann gemäß dem üblichen Zeitplan (Injektion der verordneten Dosierung ohne Verdopplung) zum geplanten Zeitpunkt am Folgetag statt.

Wenn die Injektion versehentlich mehr als 4 Stunden nach dem geplanten Zeitpunkt erfolgt ist, muss die nächste Verabreichung auf die übliche Weise (d. h. gemäß dem ursprünglichen Zeitplan) erfolgen.

### *Ältere Patienten*

Es liegen keine Daten zu Patienten im Alter von > 65 Jahren vor.

### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurden keine Studien mit Bulevirtid durchgeführt. Die Nierenfunktion ist sorgfältig zu überwachen. Während der Behandlung kann eine Erhöhung der Gallensalze auftreten. Da Gallensalze über die Nieren ausgeschieden werden, kann die Erhöhung der Gallensalze bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung stärker ausfallen.

### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Turcotte-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Sicherheit und Wirksamkeit von Bulevirtid bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose sind nicht erwiesen

### *Kinder und Jugendliche*

Sicherheit und Wirksamkeit von Bulevirtid bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### *Interaktionen*

In einer klinischen Studie an gesunden Probanden wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Tenofovir und Bulevirtid keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Tenofovir gezeigt.

### *Behandlung der Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV)*

Die zugrundeliegende HBV-Infektion sollte gleichzeitig gemäß den aktuellen Behandlungsleitlinien behandelt werden.