

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bulevirtid (HEPCLUDEX[®])

MYR GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 31.08.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Wirkmechanismus von Bulevirtid	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHB	Chronische Hepatitis B
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
HBV	Hepatitis-B-Virus
HDV	Hepatitis-D-Virus
NTCP	Natriumtaurocholat-Co-Transport-Polypeptid
PZN	Pharmazentralnummer
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Bulevirtid
Handelsname:	HEPCLUDEX®
ATC-Code:	J05AX28

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16653371	EU/1/20/1446/001	2 mg	30 Durchstechflaschen

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

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.[1-3] 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 Gesamtverringerng 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.[1, 4, 5] Die natürliche Funktion von NTCP im enterohepatischen Kreislauf besteht darin, die Wiederaufnahme von konjugierten Gallensalzen in die Hepatozyten über die Leber zu bewirken. Aufgrund der Fähigkeit von Bulevirtid, an NTCP zu binden, ist eine Hemmung des Gallensalztransports bei sättigenden Konzentrationen die Folge.[1, 6]

Bulevirtid ist der erste verfügbare und zugelassene, hochselektive Inhibitor des HDV- / HBV-Eintritts in Hepatozyten und wurde zur Behandlung der chronischen Hepatitis Delta entwickelt. Bulevirtid wird als Monotherapie durch subkutane Injektionen (s.c.) in einer Dosis von 2 mg pro Tag verabreicht.[7]

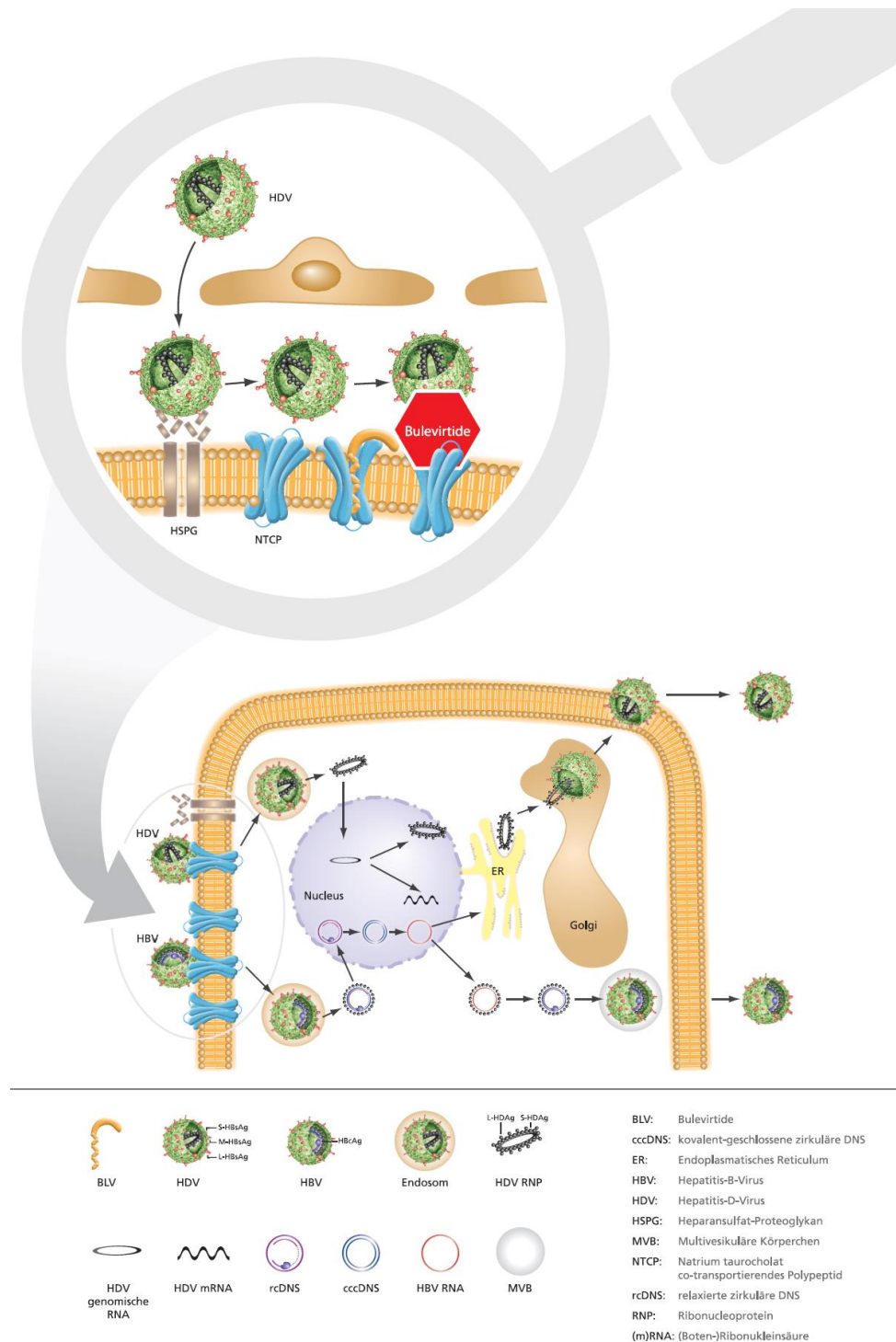


Abbildung 1: Wirkmechanismus von Bulevirtid

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, nach [8-10]

Zugelassene Wirkstoffe

Zur Behandlung der chronischen Hepatitis Delta gibt es derzeit keine zugelassenen Wirkstoffe. Die europäischen Leitlinien der EASL empfehlen bei kompensierter HDV-HBV-Koinfektion pegyliertes Interferon alpha für 48 Wochen und bei fortbestehender HBV-DNA-Replikation die Gabe eines Nukleos(t)id-Analogons.[11] Letztere wie z.B. Tenofovir (Tenofovirdisoproxil und Tenofoviralafenamid) [12, 13] oder Entecavir [14] haben keine Zulassung für Hepatitis Delta und verhindern die HBV-Replikation, aber explizit nicht die des Hepatitis-Delta-Virus.[11, 15] Interferon alpha scheint eine gewisse Wirksamkeit bei Hepatitis Delta zu haben, die jedoch für die meisten Patienten nicht von Dauer ist.[11, 16] Eine Zulassung für Hepatitis Delta besteht nicht: Pegyliertes Interferon alpha ist *„indiziert zur Behandlung der Hepatitis-B-Envelope-Antigen (HBeAg)-positiven und HBeAg-negativen chronischen Hepatitis B (CHB) bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, mit Nachweis viraler Replikation, erhöhten Alaninaminotransferase (ALT)-Werten und histologisch verifizierter Leberentzündung und/oder -fibrose“* [17]. Bulevirtid ist die erste zugelassene Therapie mit Wirkung auf chronische Hepatitis Delta durch die hochselektive Inhibition des HDV- und auch HBV-Eintritts in Hepatozyten.[7]

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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).	ja	31.07.2020	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation bzw. SmPC von Bulevirtid entnommen.[7]

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die allgemeinen Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel wurden der SmPC bzw. Fachinformation von Bulevirtid entnommen.[7]

Die in der Indikation zugelassenen Medikamente wurden über die Arzneimittelsuche in der Datenbank PharmNet.Bund ermittelt (www.pharmnet-bund.de; Suchdatum zuletzt 3/2020). Gesucht wurde nach allen Medikamenten, die eine Zulassung im Gebiet (chronische) Hepatitis D oder Delta in Deutschland besitzen. Die Medikamente wurden nach Wirkstoffen geordnet und die entsprechenden Fachinformationen der Datenbank www.fachinfo.de bzw. durch Suche auf den Seiten der Europäischen Arzneimittelagentur (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) entnommen. Ergänzt wurde durch Suche auf den Internet-Seiten des jeweiligen Herstellers.

Die Beschreibungen zum Wirkmechanismus von Bulevirtid entstammen überwiegend den bei der Europäischen Zulassungsbehörde eingereichten, einschlägigen Publikationen aus Fachzeitschriften. Ergänzt wurden diese Quellen durch eine unstrukturierte Handsuche in Medline (PubMed). Die Beschreibungen zum Wirkmechanismus anderer zugelassener Medikamente entstammen den jeweiligen Fachinformationen.[7, 12-14, 17]

Abschnitt 2.2

Die Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, entstammen der SmPC bzw. Fachinformation von Bulevirtid.[7]

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Ni Y, Lempp FA, Mehrle S, Nkongolo S, Kaufman C, Falth M, et al. Hepatitis B and D viruses exploit sodium taurocholate co-transporting polypeptide for species-specific entry into hepatocytes. *Gastroenterology*. 2014 Apr;146(4):1070-83.Epub 2013/12/24.
2. Schulze A, Schieck A, Ni Y, Mier W, Urban S. Fine mapping of pre-S sequence requirements for hepatitis B virus large envelope protein-mediated receptor interaction. *J Virol*. 2010 Feb;84(4):1989-2000.
3. Volz T, Allweiss L, Ben MM, Warlich M, Lohse AW, Pollok JM, et al. The entry inhibitor Myrcludex-B efficiently blocks intrahepatic virus spreading in humanized mice previously infected with hepatitis B virus. *Journal of hepatology*. 2013 May;58(5):861-7.
4. Yan H, Zhong G, Xu G, He W, Jing Z, Gao Z, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *eLife*. 2012 Nov 13;1:e00049.Epub 2012/11/15.
5. Petersen J, Dandri M, Mier W, Lutgehetmann M, Volz T, von Weizsacker F, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in vivo by entry inhibitors derived from the large envelope protein. *Nature biotechnology*. 2008 Mar;26(3):335-41.Epub 2008/02/26.
6. Haag M, Hofmann U, Mürdter TE, Heinkele G, Leuthold P, Blank A, et al. Quantitative bile acid profiling by liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry: monitoring hepatitis B therapy by a novel Na⁺-taurocholate cotransporting polypeptide inhibitor. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2015 September 01;407(22):6815-25.
7. MYR GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Hepcludex [online]. 6.2020. [Aufgerufen am 25.08.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/hepcludex-epar-product-information_de.pdf.
8. Alfaiate D, Negro F. Update in Drug Development for Chronic HBV/HDV Infection. *Current Hepatology Reports*. 2019 December 01;18(4):522-30.
9. Lempp FA, Ni Y, Urban S. Hepatitis delta virus: insights into a peculiar pathogen and novel treatment options. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2016 Oct;13(10):580-9.Epub 2016/08/19.

10. Mentha N, Clement S, Negro F, Alfaiate D. A review on hepatitis D: From virology to new therapies. *J Adv Res.* 2019 May;17:3-15.
11. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology.* 2017 Aug;67(2):370-98.Epub 2017/04/22.
12. Heumann. Fachinformation Tenofovirdisoproxil [online]. 2.2020. [Aufgerufen am 21.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022277>.
13. Gilead. Fachinformation Vemlidy (Tenofoviralafenamid) [online]. 12.2019. [Aufgerufen am 21.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021486>.
14. Bristol-Myers Squibb (BMS). Fachinformation Baraclude (Entecavir) [online]. 4.2020. [Aufgerufen am 21.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009794>.
15. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Hardtke S, Caruntu FA, Curescu MG, Yalcin K, et al. Peginterferon alfa-2a plus tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis D (HIDIT-II): a randomised, placebo controlled, phase 2 trial. *The Lancet Infectious diseases.* 2019 Mar;19(3):275-86.Epub 2019/03/06.
16. Abbas Z, Khan MA, Salih M, Jafri W. Interferon alpha for chronic hepatitis D. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2011 Dec 7(12):CD006002.Epub 2011/12/14.
17. Roche. Fachinformation Pegasys (Peginterferon alfa-2a) [online]. 5.2020. [Aufgerufen am 21.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006737>.