

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Bulevirtid (HEPCLUDEX<sup>®</sup>)*

MYR GmbH

### **Modul 3 A**

*zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-  
Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen Patienten  
mit kompensierter Lebererkrankung*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	41
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	46
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	46
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	49
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	53
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	56
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	58
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	60
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	61
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	63
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	63
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	68
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	69
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	70
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	72
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	73
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	73
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	74
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	75

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	30
Tabelle 3-2: Zusammenfassung der aus den verschiedenen Ansätzen ermittelten Prävalenzen für die Zielpopulationen in der GKV sowie deren Spannweiten.....	37
Tabelle 3-3: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	38
Tabelle 3-4: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	47
Tabelle 3-5: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	49
Tabelle 3-6: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	50
Tabelle 3-7: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	54
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	55
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	56
Tabelle 3-11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	57
Tabelle 3-12: Maßnahmen zur Risikominimierung .....	71
Tabelle 3-13: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	74

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: HDV- und HBV-Infektion und Erkrankung (schematische Darstellung).....	16
Abbildung 2: In Deutschland neu diagnostizierte Fälle mit HDV-Infektion nach Jahr.....	24
Abbildung 3: In Deutschland neu diagnostizierte Fälle mit HDV-Infektion nach Geschlecht und Jahr .....	25
Abbildung 4: Altersverteilung der in Deutschland gemeldeten Fälle mit HDV-Infektion .....	25
Abbildung 5: Hepatitis-B-Infektion bei Blutspendern über die Jahre 2008 bis 2018.....	28
Abbildung 6: Fallzahlen der Krankenhäuser für die Diagnose ICD „B18.0 Chronische Virushepatitis B mit Delta-Virus“ über die Jahre 2000 bis 2017.....	29

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Asparat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CHB	Chronische Hepatitis B
CHD	Chronische Hepatitis D
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
DDD	<i>Defined Daily Dose</i> (definierte Tagesdosis)
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNA /DNS	<i>Deoxyribonucleic acid</i> / Desoxyribonukleinsäure
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
EMA (auch: EMEA)	<i>European Medicines Agency</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ETV	Entecavir
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBc	HBV Kernprotein („core“, Kapsid)

HBV	Hepatitis-B-Virus
HBsAg	HBV Oberflächenprotein
HBeAg	HBV-e-Antigen („envelope“ Protein/Antigen)
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HDV	Hepatitis-D-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases (and Related Health Conditions)</i>
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IE (auch: IU)	Internationale Einheiten ( <i>International Units</i> )
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
mg	Milligramm
NA	Nukleosid/Nukleotid-Analogon
NTCP	Natriumtaurocholat-Co-Transport-Polypeptid
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PegIFN $\alpha$	Peginterferon alfa-2a
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
RNA / RNS	<i>ribonucleic acid</i> / Ribonukleinsäure
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
STIKO	Ständige Impfkommission
TAF	Tenofoviralafenamid
TDF	Tenofovirdisoproxilfumarat
ULN	oberer Normwert (Upper limit of normal)

µg	Mikrogramm
WHO	<i>World Health Organization</i>
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Bulevirtid (Handelsname: HEPCLUDEX<sup>®</sup>) wird gemäß Fachinformation „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)“ angewendet.[1]

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist gemäß G-BA [2]:

adäquate Therapie der zugrunde liegenden HBV-Infektion entsprechend medizinischen Standards („*The appropriate comparator for patients with chronic hepatitis D infection is an adequate therapy of the underlying HBV infection according to medical standards.*“)

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.

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bulevirtid erfolgt in Modul 4 A jedoch 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)

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

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.[2]

Zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt eine Festlegung spezifisch durch den G-BA vor: „*The 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 [2]**

**Konkretisierung und Beschreibung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Die für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie der Hepatitis B ist vor allem die der European Association for the Study of the Liver (EASL).[3, 4] Eine spezifische deutsche Leitlinie datiert in der letzten Version auf das Jahr 2011 und ist nicht mehr gültig.[5] Die geltende EASL Leitlinie legt als Endpunkte für Hepatitis B fest:

- Induktion der Langzeitsuppression von HBV-DNA als Hauptendpunkt
- Die Induktion eines HBeAg-Verlusts mit oder ohne Anti-HBeAg Serokonversion bei HBeAg-positiven Patienten mit chronischer Hepatitis B (CHB) als wertvollen Endpunkt, da er oft eine teilweise Immunkontrolle der chronischen HBV-Infektion darstellt
- Ein biochemisches Ansprechen, definiert als Alanin-Aminotransferase (ALT)-Normalisierung, sollte als zusätzlicher Endpunkt betrachtet werden, der bei den meisten Patienten mit Langzeitunterdrückung der HBV-Replikation erreicht wird
- Der HBsAg-Verlust mit oder ohne Anti-HBs-Serokonversion ist ein optimaler Endpunkt, da er eine profunde Unterdrückung der HBV-Replikation und der viralen Proteinexpression anzeigt

Als Therapieindikationen für eine Hepatitis B legt die Leitlinie fest [3]:

- Alle Patienten mit HBeAg-positiver oder -negativer chronischer Hepatitis B, definiert durch HBV-DNA > 2.000 IE/ml, ALT außerhalb des Normbereichs (> ULN) und/oder mindestens mäßiger Leber-Nekroinflammation oder -fibrose sollten behandelt werden
- Patienten mit kompensierter oder dekomensierter Zirrhose müssen behandelt werden, mit jedem nachweisbaren HBV-DNA-Virustiter und unabhängig von den ALT-Werten
- Patienten mit HBV-DNA > 20.000 IE/ml und ALT > 2xULN sollten die Behandlung unabhängig vom Grad der Fibrose beginnen
- Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion, definiert durch anhaltend normale ALT und hohe HBV DNA-Virustiter können behandelt werden, wenn sie älter als 30 Jahre sind, unabhängig von der Schwere der histologischen Leberläsionen
- Patienten mit HBeAg-positiv oder HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion und Familienanamnese von Leberzirrhose oder hepatozellulärem Karzinom (HCC) oder

Zirrhose und extrahepatischen Manifestationen können behandelt werden, auch wenn typische Behandlungsindikationen nicht erfüllt sind

Als Therapiemodalität einer Hepatitis B empfiehlt die Leitlinie zwei Haupt-Therapieoptionen [3]:

1) Behandlung mit einem Nukleosid/Nukleotid-Analogon (NA)

Empfohlen wird dabei vor allem eine Monotherapie mit einem NA mit einer hohen Resistenzbarriere, d. h. Entecavir (ETV), Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) und Tenofovirafenamid (TAF)

2) Interferon alfa, derzeit als Peginterferon alfa (PegIFN $\alpha$ )

Die wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Therapieansätzen sind in Tabelle 2 der Leitlinie zusammengefasst.[3] Als initiale Therapieoption wird PegIFN $\alpha$  nur bei milder bis moderater HBeAg-positiver oder -negativer chronischer Hepatitis B empfohlen. PegIFN $\alpha$  ist nur bei kompensierter Lebererkrankung indiziert.[6]

#### Spezifisch für HDV-infizierte Patienten

enthält die Leitlinie für Hepatitis B nur einen kurzen Abschnitt und empfiehlt [3]:

- PegIFN $\alpha$  für mindestens 48 Wochen ist die derzeitige Behandlung der Wahl bei HDV/HBV-koinfizierten Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (Evidenzlevel I, Empfehlungsgrad 1)
- Bei HDV/HBV-koinfizierten Patienten mit anhaltender HBV-DNA-Replikation sollte eine NA-Therapie in Betracht gezogen werden (Evidenzlevel II-2, Empfehlungsgrad 1)
- Eine PegIFN $\alpha$ -Behandlung kann unabhängig vom Ansprechen während der Therapie bis Woche 48 fortgesetzt werden, wenn sie gut vertragen wird (Evidenzlevel II-2, Empfehlungsgrad 2)

Eine Leitlinie spezifisch für HDV konnte nicht identifiziert werden.[4]

Zusammenfassend ist je nach Therapiesituation der HDV/HBV-Patienten entweder eine Therapie mit PegIFN $\alpha$  oder mit einem NA (ETV, TDF, TAF) gemäß europäischer Leitlinie angezeigt.[3] Auch die Leitlinie des *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) empfiehlt eine Therapie mit PegIFN $\alpha$  [7] sowie entsprechend weitere internationale Leitlinien.[8, 9]

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Entfällt.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Das Anwendungsgebiet wurde der aktuellen Fachinformation entnommen.[1] Zum Orphan-Drug-Status von Bulevirtid wurden die öffentlich zugänglichen Dokumente der EU-Kommission und der EMA herangezogen.[10]

Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt dem Ergebnis des Beratungsgesprächs mit dem G-BA.[2] Obwohl im vorliegenden Dossier keine Abweichung von der vom G-BA bestimmten zVT für das Anwendungsgebiet erfolgt und ein Orphan-Drug-Status vorliegt, erfolgte eine systematische Recherche zur zVT: Neben der Suche nach zugelassenen Arzneimitteln erfolgte zur Aufarbeitung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse zur zVT im Anwendungsgebiet eine systematische Leitlinienrecherche. Deren Ergebnisse wurden bei der Darstellung zugrunde gelegt. Suchzeitpunkt war der 30.03.2020.[4]

Zur beschreibenden Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte eine nicht-systematische Handsuche in der bibliographischen Datenbank PubMed unter besonderer Berücksichtigung der Leitlinien und der in den Leitlinien zitierten Quellen.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. MYR GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Hepcludex [online]. 6.2020. [Aufgerufen am 25.08.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hepcludex-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hepcludex-epar-product-information_de.pdf).
2. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). EUnetHTA Joint Action 3 WP5A, FINAL CONSOLIDATED HTA ED WRITTEN RECOMMENDATIONS EUnetHTA Parallel Consultation Consolidated, APPLICANT: Myr GmbH, PRODUCT: Myrcludex / Bulevirtide, INDICATION: Treatment of patients with chronic HDV infection. Final document 12/06/2018. 2018.
3. 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.
4. o.A. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V, Vorgang: Bulevirtid im geplanten Anwendungsgebiet: Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis-D-Infektion (HDV) und kompensierter Lebererkrankung. 2020.
5. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Fachgesellschaften (AWMF). Leitlinien-Detailansicht: Hepatitis-B-Virusinfektion - Prophylaxe, Diagnostik und Therapie [online]. 2011. [Aufgerufen am 03.03.2020]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-011.html>.
6. Roche. Fachinformation Pegasys (Peginterferon alfa-2a) [online]. 5.2020. [Aufgerufen am 21.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006737>.
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hepatitis B (chronic): diagnosis and management [online]. 2013 - Update 2017. [Aufgerufen am 22.07.2020]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg165/resources/hepatitis-b-chronic-diagnosis-and-management-pdf-35109693447109>.
8. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology. 2018 Apr;67(4):1560-99.

9. WHO. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection Geneva[online]. 2015. [Aufgerufen am 22.07.2020]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26225396>.

10. European Medicines Agency (EMA) / CHMP. Assessment report Hepcludex EMEA/H/C/004854/0000 [online]. 2020. [Aufgerufen am 24.08.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hepcludex-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hepcludex-epar-public-assessment-report_en.pdf).

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Bulevirtid (Handelsname: HEPCLUDEX<sup>®</sup>) wird gemäß Fachinformation „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)“ angewendet.[1]

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

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. 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:

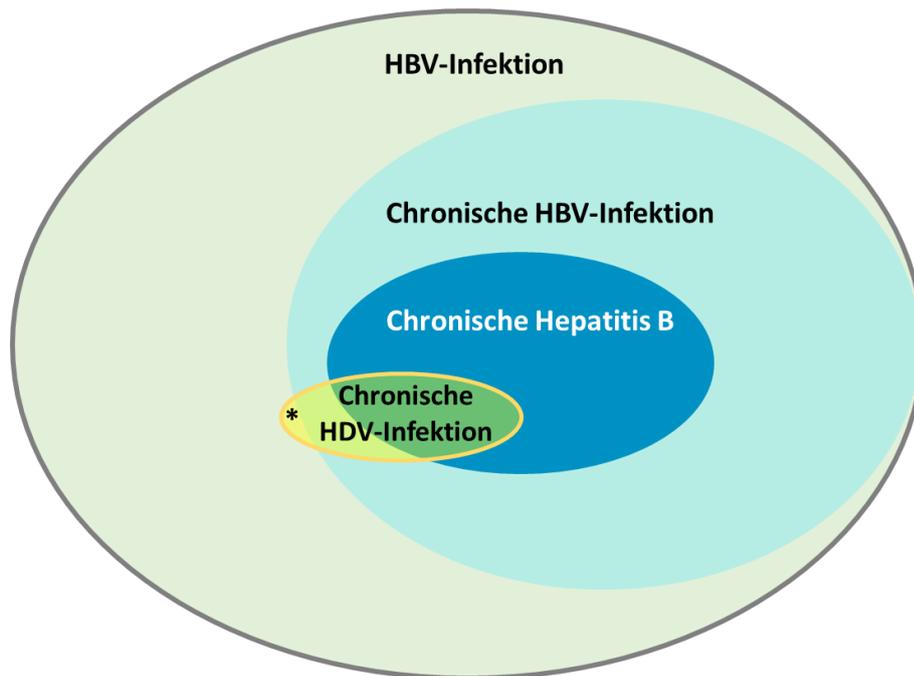


Abbildung 1: HDV- und HBV-Infektion und Erkrankung (schematische Darstellung)

\* Akute HDV-Infektion;

Quelle: Eigene Abbildung modifiziert nach [2]

Die akute HBV-Infektion im erwachsenen Alter 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.[2, 3]

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.[4, 5]

### Ursachen

Die Übertragung des HDV erfolgt wie bei HBV perkutan durch engen Kontakt, sexuell oder durch kontaminiertes Blut oder Blutprodukte. Eine Übertragung des HDV ist vor allem möglich [4-7],

- wenn die Sexualpartnerin/der Sexualpartner Hepatitis D hat,

- durch „Needle Sharing“ (gemeinsames Benutzen von Spritzen unter Drogenabhängigen),[8]
- durch eine Nadelstichverletzung, wenn eine Person mit Hepatitis D beteiligt ist, oder
- in seltenen Fällen bei der Geburt, wenn die Mutter Hepatitis D hat.[9]

Seltene Infektionsmöglichkeiten ergeben sich durch die Mitbenutzung der Zahnbürste bzw. des Rasierapparates einer Person mit Hepatitis D oder durch Tätowierungen und Piercings unter unhygienischen Bedingungen. Extrem selten sind sogenannte nosokomiale Übertragungsfälle in Gesundheitseinrichtungen. Durch Testung auf HDV/HBV wird heutzutage eine Übertragung durch Blut und Blutprodukte verhindert.

### *Krankheitsverlauf und Einteilungen*

Eine Infektion mit dem HDV (zusätzlich bei HBV-Infektion) kann in insgesamt rund 70-90 % der Fälle zu schweren chronischen Verläufen führen. Die Infektion kann dabei (siehe auch Abbildung 1):

- sowohl gleichzeitig mit einer HBV-Infektion erfolgen (Simultaninfektion)
- als auch bei einer bereits chronisch mit HBV infizierten bzw. an CHB erkrankten Person auftreten (Superinfektion).[5]

Die zusätzliche Infektion mit HDV kann den klinischen Verlauf deutlich verschlechtern und erhöht das Risiko, dass es zu fortgeschrittener Zirrhose und Komplikationen kommt. Das klinische Krankheitsbild und der Krankheitsverlauf sind abhängig von der Art der Infektion (Simultan- oder Superinfektion):

Im deutlich häufigeren Falle einer Superinfektion sind fulminante Verläufe häufig und die Progression zur Leberzirrhose wird beschleunigt.[5] Es kommt in der Regel, d. h. in 80-100 % zu einer chronischen HDV-Infektion.[6, 10-12]

Die klinischen Symptome einer HDV-Infektion sind dabei ähnlich wie bei HBV alleine: Akut gibt es oft keine Symptome. Es können leichte, grippeähnliche Symptome auftreten: heller Stuhl, dunkler Urin, Fieber oder eine Gelbfärbung der Haut und/oder der Augen. Bei einer chronischen HDV-Infektion bemerken die meisten Betroffenen keine spezifischen Symptome, bis es zu einem Fortschreiten der Erkrankung kommt und sie Leberzirrhose oder Leberkrebs entwickeln. Das häufigste klinische Symptom einer chronischen HDV-Infektion ist Müdigkeit.[4] Das Risiko für schwerwiegende Verläufe mit Leberzirrhose, hepatozellulärem Karzinom, Leberdekomensation, notwendiger Lebertransplantation und Tod wird bei einer chronischen HDV-Infektion deutlich um jeweils mindestens Faktor 2 im Vergleich zu einer Monoinfektion mit HBV erhöht.[6, 13] In einer aktuell veröffentlichten Kohorte erhöhte nachweisbare HDV RNA bei Baseline die Risiken für hepatozelluläres Karzinom,

Leberdekompensation, notwendige Lebertransplantation und Tod mit Hazard Ratios von 2,55, 4,26 und 7,40.[14]

Biochemisch ist vor allem der erhöhte ALT Spiegel – bei HBsAg-positiven Patienten trotz niedriger oder nicht detektierbarer HBV-DNA – typisch für eine chronische HDV-Infektion.[6] Neben IgG-Antikörpern gegen HDV (anti-HDV IgG) kann die HDV-Viruslast mittels Polymerase-Kettenreaktion nachgewiesen werden (HDV RNA PCR).

Bei einer akuten Simultaninfektion mit dem Hepatitis-D- und Hepatitis-B-Virus kommt es bei rund 90-95 % zu einer Ausheilung beider Infektionen, ähnlich einer Monoinfektion mit HBV im Erwachsenenalter.[4, 5] Allerdings treten fulminante Verläufe mit akutem Leberversagen häufiger auf als bei Monoinfektionen mit HBV.[4] Ein aktuelles Review schätzt die Wahrscheinlichkeit für eine persistierende Infektion bei Koninfektion mit HDV und HBV auf nur etwa 10 % – bei einer Superinfektion durch HDV hingegen auf etwa 78 %.[13] Das bedeutet, dass eine persistierende, chronische HDV-Infektion vor allem bei Superinfektion einer vorbestehenden Hepatitis B wahrscheinlich ist.

Die EASL-Leitlinie unterscheidet bei HBV (siehe Abbildung 1) zwischen „chronischer Infektion“ (chronische HBV-Infektion) mit keiner oder geringer Lebererkrankung (Nekroinflammation oder Fibrose) und normaler ALT und „chronischer Hepatitis“ mit moderater bis schwerer Lebererkrankung (Nekroinflammation und Fibroseprogression) und erhöhter ALT.[3] Die Wahrscheinlichkeit, dass sich aus einer HDV-Infektion eine chronische Hepatitis bzw. HDV-Infektion entwickelt, beträgt bei HDV rund 40 % über einen mittleren Zeitraum von 1,5 Jahren. Bei rund 30 % aller HDV-infizierten Patienten entwickelt sich eine Leberzirrhose innerhalb von nur 1,5 bis 4 Jahren.[13] Bei einer HBV-Monoinfektion hingegen beträgt das kumulative 5-Jahres-Risiko für eine Leberzirrhose zwischen 8 % und 20 %.[3]

Die HDV-Infektion hat sowohl bei akuter (ca. 1,2 %), vor allem aber bei chronischer Infektion (ca. 11 %) ein erhöhtes Todesrisiko. Mit dem Fortschreiten der chronischen HDV-Infektion zur chronischen Hepatitis, Leberzirrhose (rund 30 % Todesrisiko) und zu hepatozellulärem Karzinom oder notwendiger Lebertransplantation steigt das Risiko, zu versterben, weiter an.[13]

Hinsichtlich der Virusreplikation ist HDV in den meisten Fällen (d. h. mehr als der Hälfte der Fälle) gegenüber HBV dominant. Im Verlauf kann es aber auch zu fluktuierender Aktivität der beiden Virustypen kommen.[3, 13, 15] Es existieren mindestens 8 verschiedene Genotypen für HDV, wobei in Europa, dem mittleren Osten, Nord-Afrika und den USA überwiegend Genotyp 1 vorkommt.[6, 16, 17]

### *Diagnostik*

Eine Hepatitis-D-Diagnostik ist nur sinnvoll, wenn auch das HBsAg, d. h. die Hülle des HBV nachweisbar ist. HDV braucht diese Hülle, um sich zu vermehren. Bei Verdacht werden

HBsAg-Träger zunächst auf anti-HDV-Antikörper (IgM und IgG) mittels ELISA untersucht. Ein Verdacht besteht beispielsweise bei erhöhter ALT bei HBsAg-positiven Patienten trotz niedriger oder nicht detektierbarer HBV-DNA.[6, 7]

Wenn die anti-HDV-Antikörper positiv sind, wird mittels PCR-Test auf HDV-RNA zwischen einer ausgeheilten und einer chronischen Hepatitis D unterschieden. Dieser Test erfolgt in spezialisierten Labors.[4, 6, 7]

### *Impfung gegen Hepatitis B und Krankheitsvorbeugung*

Seit 1982 existiert ein wirksamer und gut verträglicher Impfstoff und es wird für Risikogruppen in Deutschland eine Impfung gegen HBV empfohlen – diese schützt dann auch gegen HDV. Die STIKO, die ständige Impfkommission des Robert Koch-Instituts (RKI), empfiehlt seit Oktober 1995 zusätzlich zu den Impfungen der Gruppen mit erhöhtem Infektionsrisiko eine Hepatitis-B-Grundimmunisierung im Säuglings- und Kleinkindalter und das Nachholen der Grundimmunisierung bis dahin noch ungeimpfter Kinder und Jugendlicher möglichst vor der Pubertät.[18] In Deutschland wurden in den Jahren 2008 bis 2017 bei Schuleingangsuntersuchungen jeweils Impfquoten für Hepatitis B von zwischen 86 % und 90 % erreicht.[18]

Weitere Vorbeugemaßnahmen gegen HDV sind die Vermeidung von Blutkontakten, sterile Durchführung von Tätowierungen und Piercings, alleinige Benutzung von Zahnbürsten, Rasierklingen, Nadeln oder Spritzbesteck (kein „Needle Sharing“) sowie Safer Sex (Kondome).[4]

### *Häufige Patientengruppen*

Die HDV-Infektion wird vor allem durch Blut bzw. über Geschlechtsverkehr übertragen, weniger infektiös sind Speichel und Tränenflüssigkeit. In West- und Mitteleuropa sind vor allem Drogenkonsumentinnen/-en, die sich Drogen über Spritzen verabreichen, betroffen. Der Großteil der Patienten sind jedoch Migrantinnen/-en aus Endemieregionen (Regionen mit vielen Erkrankten), d. h. beispielsweise aus dem Mittelmeerraum, dem Mittleren Osten, Pakistan, Mittel- und Nordasien, Japan, Taiwan, Grönland, Afrika (vor allem Horn von Afrika und Westafrika), dem Amazonasbecken und bestimmten Gebieten des Pazifiks.[5, 19]

In Deutschland stammt ein Großteil der Patienten mit chronischer HDV-Infektion aus der Türkei (mit abnehmender Häufigkeit) bzw. mit zunehmender Häufigkeit aus osteuropäischen Ländern, vor allem Russland. In der Hannoveraner Hepatitis D-Kohorte beispielsweise war fast ein Drittel der Patienten in der Türkei, mehr als ein Drittel in Osteuropa und den Staaten der früheren Sowjetunion und nur 20 % in Deutschland geboren.[20] Ähnliche Ergebnisse ergaben sich in einer bundesweiten Querschnittsstudie zu Patienten mit chronischer Hepatitis

B, in der 63 % einen Migrationshintergrund hatten.[21] Je nach Herkunftsland bestehen unterschiedliche HDV-Infektionsraten bei Migranten.[22]

### *Therapie*

Bisher steht – anders als für Hepatitis B – keine wirksame antivirale Therapie für eine HDV-Infektion bzw. Hepatitis D zur Verfügung.[5] Die Leitlinie der EASL zur Behandlung der chronischen Hepatitis B (bzw. chronischen HBV-Infektion) empfiehlt je nach Therapiesituation der Patienten mit HDV-Infektion entweder eine Therapie mit PegIFN $\alpha$  oder mit einem NA (ETV, TDF, TAF) [3]:

- PegIFN $\alpha$  für mindestens 48 Wochen ist die derzeitige Behandlung der Wahl bei HDV/HBV-koinfizierten Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (Evidenzlevel I, Empfehlungsgrad 1)
- Bei HDV/HBV koinfizierten Patienten mit anhaltender HBV-DNA-Replikation sollte eine NA-Therapie in Betracht gezogen werden (Evidenzlevel II-2, Empfehlungsgrad 1)
- Eine PegIFN $\alpha$  Behandlung kann unabhängig vom Ansprechen während der Therapie bis Woche 48 fortgesetzt werden, wenn sie gut vertragen wird (Evidenzlevel II-2, Empfehlungsgrad 2)

Somit ist je nach Therapiesituation der Hepatitis-D-Patienten entweder eine Therapie mit PegIFN $\alpha$  oder mit einem NA (ETV, TDF, TAF) gemäß europäischer Leitlinie angezeigt.[3] Auch die Leitlinie des NICE empfiehlt eine Therapie mit Peginterferon alfa-2a [23] sowie entsprechend weitere internationale Leitlinien.[24, 25]

### *Zielpopulation*

Gemäß Fachinformation wird Bulevirtid „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“ angewendet.[1] Eine adäquate Therapie der zugrunde liegenden HBV-Infektion erfolgt gleichzeitig entsprechend der aktuellen Behandlungsleitlinien.[1, 3]

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Bisher steht für die chronische HDV-Infektion – anders als für chronische Hepatitis B (CHB) – keine wirksame antivirale Therapie zur Verfügung.[5] Wie in Abschnitt 3.2.1 dargestellt, verschlechtert eine chronische HDV-Infektion deutlich den Verlauf einer chronischen Hepatitis B bzw. HBV-Infektion. Entsprechend besteht ein erheblicher Behandlungsbedarf für die chronische HDV-Infektion.

Zwar geben verschiedene Leitlinien eine Empfehlung für PegIFN $\alpha$  bzw. auch für eine NA-Therapie,[3, 23-25] jedoch ist für NA gut bekannt, dass durch diese eine HDV-Infektion nicht beeinflusst wird.[3, 26]

Pegyliertes Interferon alfa hat eine gewisse Wirkung bei chronischer HDV-Infektion.[3, 23-25] Eine Zulassung für chronische HDV-Infektion besteht jedoch nicht.[27],[28] Auch schließt die Fachinformation als Kontraindikation explizit Patienten von einer Behandlung aus, die eine „schwere Dysfunktion der Leber oder dekompenzierte Leberzirrhose“ haben.[28] Zudem bestehen verschiedene weitere, relative Einschränkungen eines Einsatzes von PegIFN $\alpha$ : Diese betreffen psychiatrische Erkrankungen, Epilepsie, schwere Infektionen, Netzhautveränderungen am Auge, Herzinsuffizienz, chronische obstruktive Lungenerkrankungen, Schilddrüsenerkrankungen, Diabetes Mellitus, Hypertonus und schwere Blutbildveränderungen.[29] Nebenwirkungen sind sehr häufig bzw. häufig (bei Hepatitis B durch \* gekennzeichnet): Anorexie, Depression\*, Angstgefühl, Schlaflosigkeit\*, Kopfschmerzen, Benommenheit\*, Konzentrationsschwäche, Dyspnoe, Husten, Diarrhö\*, Übelkeit\*, Abdominalschmerzen\*, Haarausfall, Dermatitis, Pruritus, trockene Haut, Myalgie, Arthralgie, Fieber, Rigor\*, Schmerzen\*, Schwäche, Müdigkeit, Reaktionen an der Applikationsstelle\*, Reizbarkeit\*.[28] Hinsichtlich der Wirksamkeit ist nach Beendigung einer Therapie mit PegIFN $\alpha$  (über 48 Wochen) nach weiteren 24 Wochen nur noch ein geringer Effekt nachweisbar: Nur noch etwa 10-31 % der Patienten sind HDV-RNA negativ (im Sinne eines dauerhaften virologischen Ansprechens, „sustained virologic response“). Bei mehr als der Hälfte dieser Responder kommt es im Verlauf zu einer erneuten HDV-Replikation.[3, 26, 30] Deshalb wird eine längere Therapiedauer als 48 Wochen in einigen Leitlinien wie der EASL-Leitlinie [3] oder auch vom NICE [23] empfohlen, wengleich nur geringe Änderungen der Responderraten zu erwarten sind.[26]

Basierend auf der geringen Effektivität von PegIFN $\alpha$  bei HDV empfehlen die amerikanischen Leitlinien explizit sogar eine Überweisung an spezialisierte Zentren, damit Patienten experimentelle Therapien erhalten können.[24] Die WHO formuliert entsprechend, dass neue therapeutische Ansätze und Medikamente dringend benötigt werden.[25] Auch das RKI

formuliert im Jahr 2019 explizit: „Bisher steht keine wirksame antivirale Therapie zur Verfügung.“[5]

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.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Die Datenlage zur Prävalenz und Inzidenz von Hepatitis D ist im Gegensatz zu Hepatitis B beschränkt und teilweise widersprüchlich. In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von internationalen systematischen Übersichten und Expertenreviews veröffentlicht, die teilweise sehr hohe Schätzungen für Hepatitis-D-Prävalenzen für Europa, auch für Deutschland, angeben.[13, 17] Aufgrund teils erheblicher methodischer Mängel werden die Ergebnisse in der Fachwelt kontrovers diskutiert [31, 32]: Vor allem liegen in den Arbeiten, die als globale Übersichten angelegt sind, für die meisten europäischen Länder nur sehr wenige oder keine für die Bevölkerung repräsentativen Untersuchungen vor. Weiterhin haben vorliegende Untersuchungen ausgehend von besonderen Patientengruppen wie Patienten in tertiären Behandlungszentren oder generell ausgehend von HBsAg-positive Trägern ein hohes Risiko für Verzerrung, da es sich um Populationen mit besonders hohem Risiko für eine chronische HDV-Infektion handelt. Hinzu kommt, dass auch innerhalb Europas Daten aus anderen Ländern für die Prävalenz und Inzidenz kaum übertragbar sind, da regional erhebliche Unterschiede bestehen.

In dieser Darstellung und bei der Ableitung der Epidemiologie wird deshalb auf offizielle Quellen fokussiert, die möglichst einen repräsentativen Bevölkerungsbezug haben. Dies sind vor allem die Infektionsstatistiken des RKI und Blutspende-Statistiken, beziehungsweise sofern verfügbar, weitere bevölkerungsbasierte Untersuchungen.

Orpha.net gibt für (chronische) HDV-Infektion eine Prävalenz von 1-5/10.000 Personen an ([https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=DE&Expert=402823](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=402823); Link überprüft 22.07.2020). Relevanter ICD-10 Kode ist für die chronische HDV-Infektion vor

allem der spezifische ICD-10 Kode „B18.0 Chronische Virushepatitis B mit Delta-Virus“, wobei auch die Kodierung von Folgeerkrankungen bzw. unspezifische Hepatitis-Kodes möglich sind, was Analysen erschwert. Akute Verläufe der HDV-Infektion werden mit den Kodes B16.0, B16.1 und B17.0 erfasst.

Für die Zielpopulation von Bulevirtid sind nur chronische Verläufe der HDV-Infektion relevant [1], entsprechend ist die Prävalenz für die Zielpopulation von besonderer Relevanz. Die Inzidenz wird ergänzend dargestellt.

Als Besonderheit ist für Deutschland zu berücksichtigen, dass die Infektion mit HDV eine meldepflichtige Erkrankung ist. Gemäß § 6 Abs. 1 Nr. 1 Infektionsschutzgesetz (IfSG) sind der Krankheitsverdacht, die Erkrankung sowie der Tod an akuter Virushepatitis zu melden. Weiterhin sind gemäß § 7 Abs. 1 IfSG alle Nachweise von Hepatitis-B-Virus und Hepatitis-D-Virus namentlich zu melden. Die Meldepflicht besteht unabhängig vom klinischen Bild und Infektionsstadium. Die Meldungen müssen dem Gesundheitsamt spätestens 24 Stunden nach erlangter Kenntnis vorliegen. Die zur Meldung verpflichteten Personen sind in § 8 IfSG benannt und beinhalten in der aktuellen Fassung des IfSG vor allem auch die durchführenden Laboratorien (seit 2017). Deshalb ist von einer hohen Umsetzungsquote der Meldepflicht bei positivem HDV-Nachweis im Blut auszugehen.

### *Inzidenz*

Die aktuelle Falldefinition des RKI basiert für eine Infektion mit Hepatitis D-Virus ausschließlich auf labordiagnostischem Nachweis.[33] Die Falldefinition wurde seit dem 1. Januar 2015 insofern geändert, dass Fälle unabhängig vom klinischen Bild die Referenzdefinition erfüllen. Das RKI stellt explizit – zu Fällen, die die Referenzdefinition erfüllen – fest: *„Der kontinuierliche Anstieg in den Jahren 2015 – 2017 ist durch die Änderung der Falldefinition zu erklären. Der Anstieg seit den letzten 2 Quartalen 2017 ist vermutlich vor allem durch die Änderung der Meldepflicht gemäß IfSG im Juli 2017 bedingt. Hierbei ist zu beachten, dass sich bei niedrigen Fallzahlen schon leichte Schwankungen stärker auswirken.“*[5] Für die Inzidenz gemäß Meldungen – alle Falldefinitionen berücksichtigt – an das RKI ergibt sich folgendes Bild:

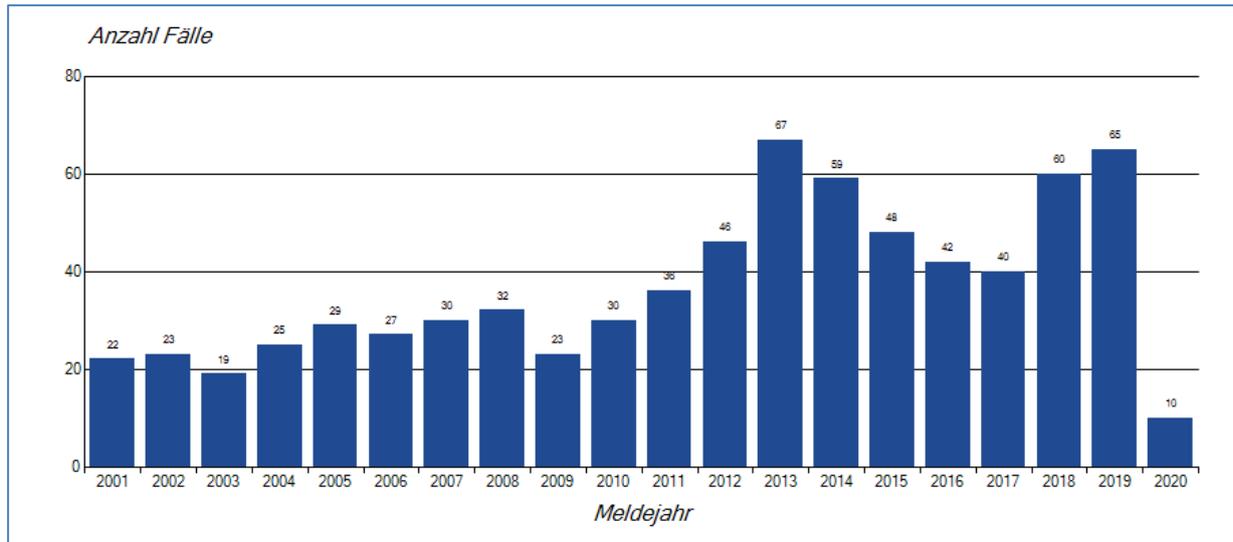


Abbildung 2: In Deutschland neu diagnostizierte Fälle mit HDV-Infektion nach Jahr

Grafik beinhaltet alle Faldefinitionen, Stand 04.03.2020, erstellt mit Survstat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx> (Link überprüft 22.07.2020).  
Analoge veröffentlichte Analyse des RKI in [5]

Somit ist von einer jährlichen Inzidenz von rund 60 neuen Fällen mit HDV-Infektion in Deutschland pro Jahr auszugehen. Seit dem Jahr 2013 besteht kein Hinweis auf eine Änderung der Häufigkeit im Zeitverlauf.

#### *Demographische Informationen (Alter, Geschlecht, Geburtsland)*

Insgesamt sind über alle dargestellten Jahre mit 68 % mehr Männer als Frauen betroffen:

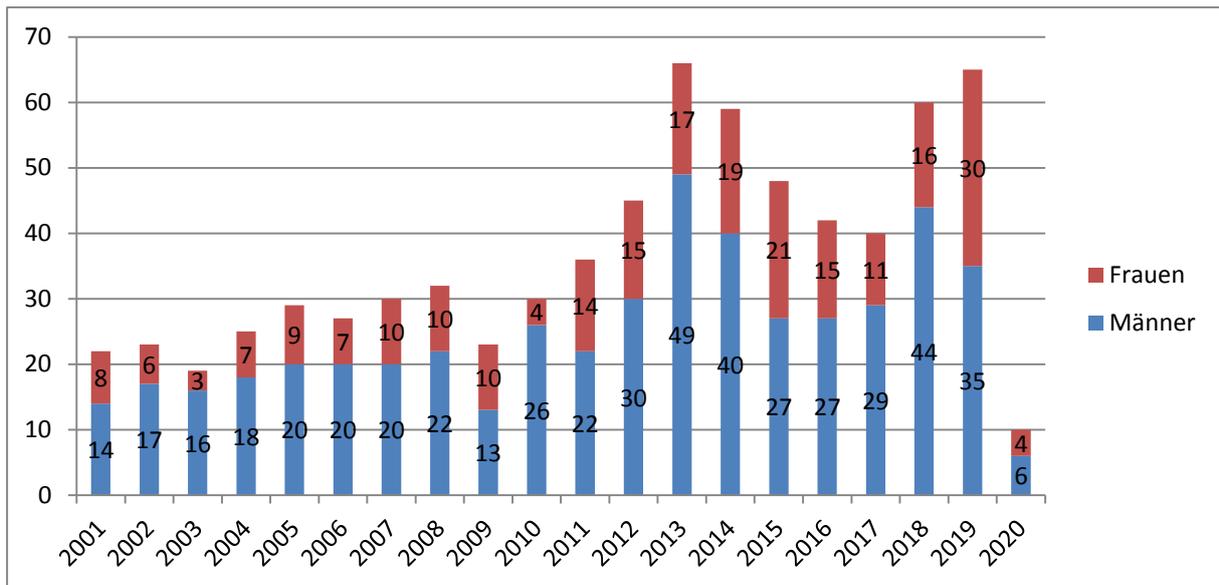


Abbildung 3: In Deutschland neu diagnostizierte Fälle mit HDV-Infektion nach Geschlecht und Jahr

Grafik beinhaltet alle Falldefinitionen, Stand 04.03.2020, erstellt mit Survstat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx> (Link überprüft 22.07.2020).

Die Altersverteilung der in Deutschland gemeldeten Fälle stellt sich wie folgt dar:

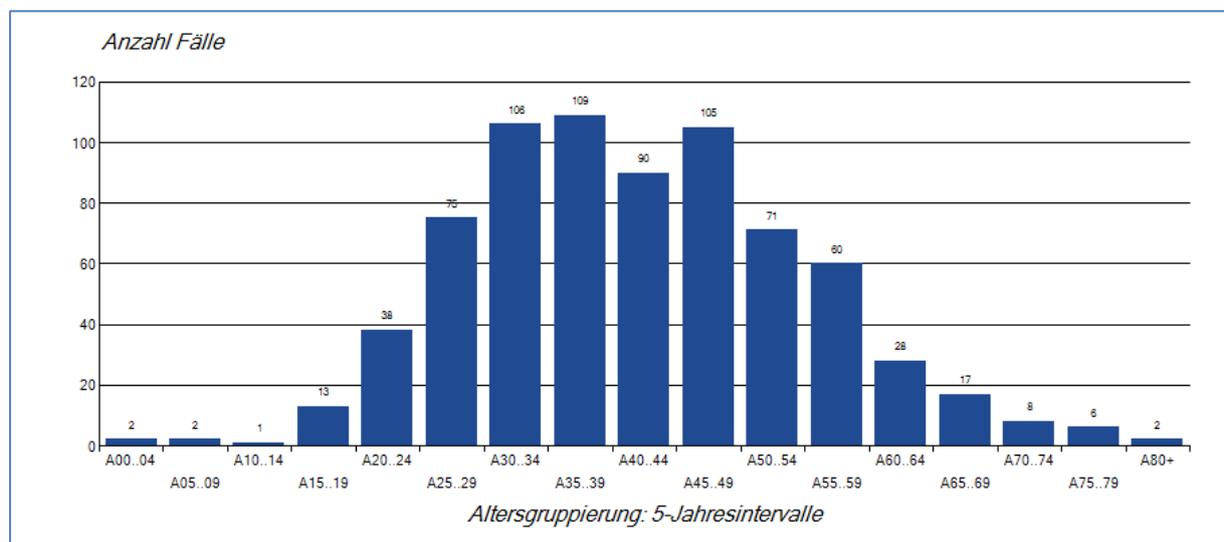


Abbildung 4: Altersverteilung der in Deutschland gemeldeten Fälle mit HDV-Infektion

Grafik beinhaltet alle Falldefinitionen, Stand 04.03.2020, erstellt mit Survstat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx> (Link überprüft 22.07.2020).

Entsprechend sind die meisten Patienten zwischen 25 und 60 Jahre alt. Nur wenige Patienten sind über 65 Jahren oder unter 18 Jahren.

Wie in Abschnitt 3.2.1 dargestellt, stellen bei der chronischen HDV-Infektion Migrantinnen/-en aus Endemieregionen den Großteil der Patienten. Auswertungen des RKI liegen hierzu nicht spezifisch für das HDV vor. Bezogen auf die HBV-Infektion zeigten die Auswertungen des Jahres 2018, dass lediglich 32 % der Patienten in Deutschland geboren wurden. Als Geburtsland wurden häufig die Türkei, Rumänien und Syrien genannt.[5] Wenn ein Impfstatus bekannt war, so wurden mehr als 90 % der Fälle als nicht gegen HBV geimpft übermittelt.[5]

### *Prävalenz*

Daten spezifisch zur Prävalenz einer HDV-Infektion liegen vom RKI und der nationalen Gesundheitsberichterstattung für Deutschland nicht vor. An dieser Stelle erfolgt als Übersicht lediglich eine grobe Abschätzung der Prävalenz: Eine detaillierte Ableitung mittels verschiedener Ansätze erfolgt im folgenden Abschnitt 3.2.4 bei der Ermittlung der Zielpopulation von Bulevirtid.

Im Bundesgesundheitsurvey 1998 (BGS98) und der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) wurde jedoch Hepatitis B betrachtet, wobei bei letzterer nur noch 0,3 % der Bevölkerung HBsAg-positiv waren.[34] Aktuelle Zahlen zur Seroprävalenz einer HDV-Infektion bei HBV-positiven Blutspendern berichten für lediglich 1,2 % dieser Gruppe eine vorliegende Infektion auch mit HDV [35], so dass sich hieraus insgesamt eine Prävalenz von 3,6 / 100.000 Personen ergibt, was rund 3.000 Patienten für Deutschland entspricht.

In der Literatur finden sich in den letzten Jahren einige systematische Übersichtsarbeiten zur Prävalenz von Hepatitis D, die jedoch auf die globale Krankheitslast fokussieren, nur begrenzt bevölkerungsbasierte Angaben identifiziert und eingeschlossen haben und methodisch kritisch diskutiert werden.[31, 32] Die systematische Übersichtsarbeit von Chen et al. beispielsweise untersuchte als Patientengruppen besondere Risikogruppen (Benutzer von intravenösen Drogen und Hochrisiko-Sexualverhalten).[17] Keine einzige der in der Arbeit eingeschlossenen Studien stammt aus Deutschland, daneben bestehen diverse methodische Mängel.[31, 32] Eine weitere aktuelle systematische Übersichtsarbeit systematisiert die identifizierten Quellen detailliert.[13] In den im Supplement der Veröffentlichung aufgelisteten Arbeiten findet sich bei den für die Allgemeinbevölkerung repräsentativen Arbeiten mit hoher Qualitätsbewertung (Suppl. Figure 6 von [13]) und auch bei Berücksichtigung aller Publikationen jedoch keine einzige Arbeit für Deutschland. Bemerkenswerterweise zeigen die Studien für Risikopopulationen für Deutschland bei neuerem Publikationsdatum niedrigere Prävalenzen einer HDV-Infektion im Vergleich zu älteren Publikationsdaten. Für die Allgemeinbevölkerung (Suppl. Figure 6 von [13]) in

europäischen Ländern ermittelt die Arbeit auf der Basis der als hochqualitativ bewerteten Studien für Italien 11 bis 18 pro 10.000 Personen, während für Rumänien 0 pro 10.000 Personen angegeben wird. Mit allen Studien ergeben sich für Italien 4 bis 8 je 10.000 Personen und Frankreich 3 bis 9 je 10.000 Personen (Suppl. Figure 8 von [13]). Es finden sich nur sehr spärliche Angaben zu anderen europäischen Ländern und viele mehr als 10 Jahre alte Arbeiten. Die dargestellten Literaturangaben dieses Reviews [13] sind daher für Deutschland nur sehr eingeschränkt verwertbar.

Die Deutsche Leberhilfe e.V. bewertet eine HDV-Infektion nur als „relativ selten“ in Deutschland.[4] Für Deutschland werden rund 300.000 Menschen mit chronischer Hepatitis B quantifiziert (<https://www.leberhilfe.org/lebererkrankungen/hepatitis-b-hbv/>; Link überprüft 22.07.2020). Geht man davon aus, dass hiervon rund 1,2 % mit HDV infiziert sind [35], so ergäben sich für Deutschland rund 3.600 Patienten mit einer HDV-Infektion.

Eine detaillierte Ableitung der Prävalenz für Deutschland mittels verschiedener Ansätze erfolgt im folgenden Abschnitt 3.2.4 bei der Ermittlung der Zielpopulation von Bulevirtid.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Es sind keine relevanten Änderungen im Zeitverlauf der nächsten 5 Jahre zu erwarten und verlässlich abzuleiten. Eine tabellarische Darstellung entfällt daher. Hintergrund:

- Für die Inzidenz gemeldeter HDV-Infektionen besteht keine relevante Änderung über die letzten Jahre (siehe Abbildung 2).
- Es werden seit vielen Jahren Impfquoten gegen Hepatitis B in Deutschland zwischen 86 % und 90 % erreicht.[18] Aufgrund flächendeckender Impfpflicht für die Bevölkerung seit 1995 (d. h. seit 25 Jahren) sinkt die Inzidenz von neuen HBV-Infektionen und damit auch der HDV-Infektion im Zeitverlauf. Dies erfolgt jedoch langsam und nicht in allen Bevölkerungsgruppen gleichermaßen, so dass insgesamt nur eine geringe Änderung im Sinne einer Reduktion über die nächsten 5 Jahre zu erwarten ist.
- Das Ausmaß des Zuzugs von Migrantinnen/-en aus Endemiegebieten mit regional sehr unterschiedlichen HDV-Raten ist schwer zu prognostizieren. Dies könnte zu einer Zunahme von chronischen HDV-Infektionen führen. In einigen Endemiegebieten, beispielsweise der Türkei, gehört wie in Deutschland seit Jahren die Hepatitis-B-Impfung zum Standard-Impfprogramm bei Kindern, die im Jahr 2004 auch rund zwei Drittel aller Kinder dort erhielten.[36] Die Staaten der früheren Sowjetunion hingegen spielen seit Jahren eine zunehmende Rolle bei der Patientenpopulation.[20, 21]

Bei den in den letzten Jahren nach Deutschland zugezogenen Migrantinnen/-en bestehen je nach Herkunftsland recht unterschiedliche HDV-Infektionsraten.[22] Da basierend auf § 62 Asylverfahrensgesetz eine serologische Untersuchung auf HBV-Infektion bei in Deutschland Asylsuchenden regelhaft durchgeführt wird, werden Patienten mit HBV-Infektion und in der Folge auch chronische HDV-Infektionen in den Statistiken des RKI erfasst.[37] Die „Dunkelziffer“ von Infektionen sollte insofern deutlich unter der der Allgemeinbevölkerung liegen.

- Die Häufigkeit von erkannten (chronischen) HBV-Infektionen bei neuen Blutspendern als eine mögliche Näherung der Bevölkerungsprävalenz zeigt im Zeitverlauf von 2008 bis 2018 einen deutlichen Rückgang an Infektionen:

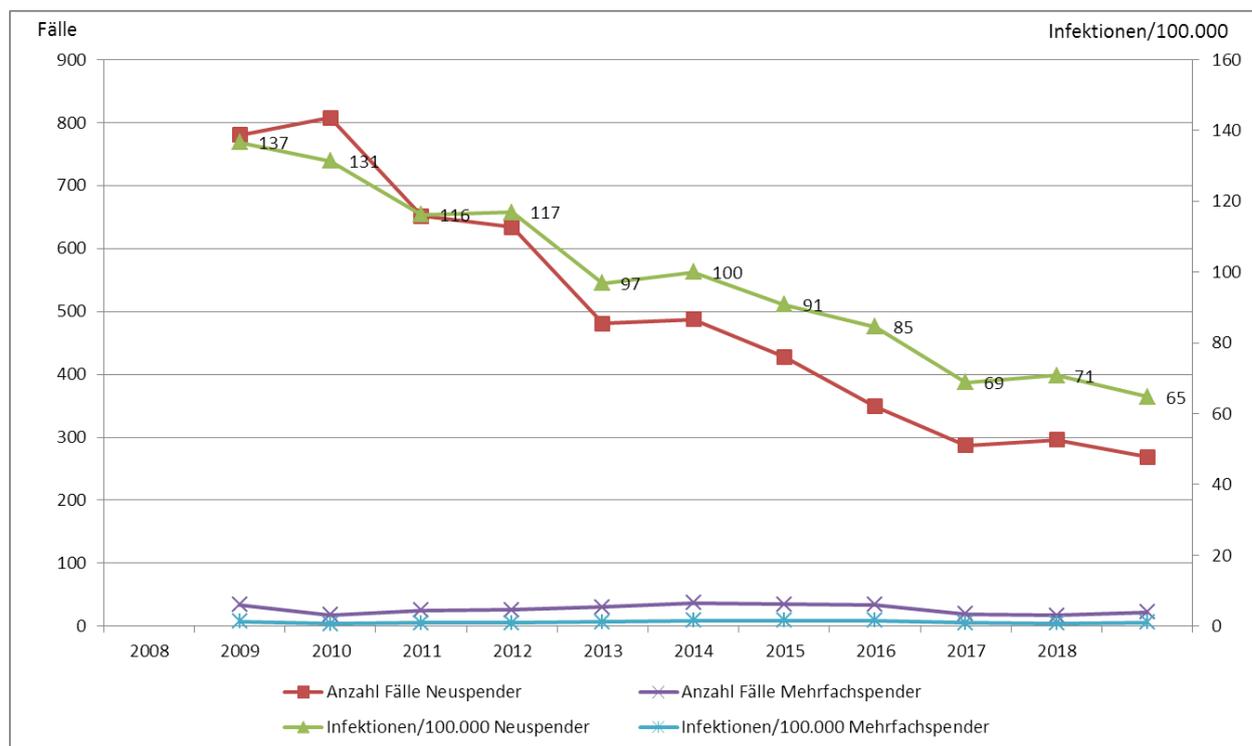


Abbildung 5: Hepatitis-B-Infektion bei Blutspendern über die Jahre 2008 bis 2018

Quelle: Daten zu Infektionen unter Blut- und Plasmaspendern („Blutspender-Surveillance“), publiziert unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Blut/Transfusionsmedizin/Infektionsdaten/infektionsdaten\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Blut/Transfusionsmedizin/Infektionsdaten/infektionsdaten_node.html) (Link überprüft 22.07.2020)

Spezifische Daten zum Anteil der Spender mit HDV finden sich beim RKI nicht. Eine gewisse Unterschätzung der absoluten HBV-Infektionsrate durch die spezifische Betrachtung von Blutspendern ist nicht auszuschließen – im Zeitverlauf ist der relative Anteil in dieser Populationsgruppe jedoch klar rückläufig.

- Auch die Häufigkeit der Diagnose chronischer HDV-Infektionen bei Krankenhausfällen in Deutschland ist deutlich rückläufig:

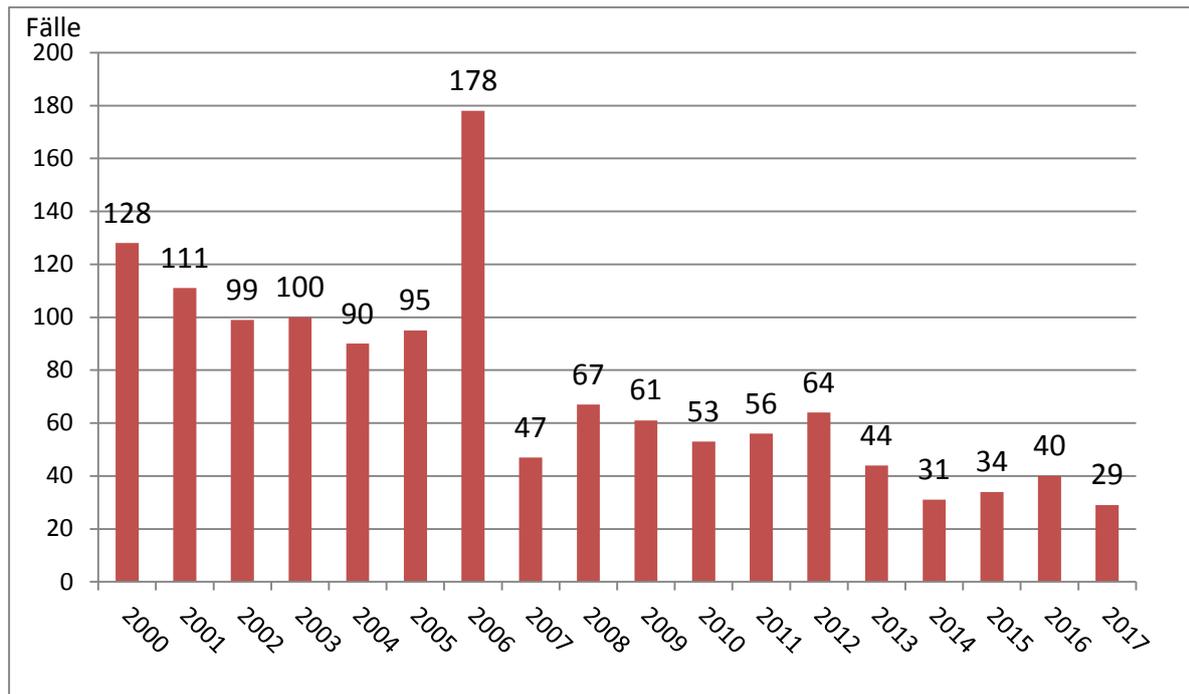


Abbildung 6: Fallzahlen der Krankenhäuser für die Diagnose ICD „B18.0 Chronische Virushepatitis B mit Delta-Virus“ über die Jahre 2000 bis 2017

Quelle: Gesundheitsberichtserstattung des Bundes, Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Fälle/Sterbefälle, Fälle je 100000 Einwohner) - Gliederungsmerkmale: Jahre, Wohnsitz, Alter, Geschlecht, Verweildauer, ICD-4-Steller. Gestaltbare Tabelle. Dargestellt wird die Diagnose „B18.0 Chronische Virushepatitis B mit Delta-Virus“, Daten publiziert unter: [http://www.gbe-bund.de/gbe10/express.prc\\_expr?p\\_aid=1124792&p\\_uid=gast&p\\_sprachkz=D&p\\_sprache=D&p\\_var=0&nummer=703&p\\_indsp=&p\\_ityp=H&p\\_lfd\\_nr=2&p\\_hlpnr=1&p\\_news=N&p\\_janein=J](http://www.gbe-bund.de/gbe10/express.prc_expr?p_aid=1124792&p_uid=gast&p_sprachkz=D&p_sprache=D&p_var=0&nummer=703&p_indsp=&p_ityp=H&p_lfd_nr=2&p_hlpnr=1&p_news=N&p_janein=J) (Link überprüft 22.07.2020)

Insgesamt ist damit nicht von einer wesentlichen Änderung der Inzidenz oder Prävalenz der chronischen HDV-Infektion in den nächsten 5 Jahren auszugehen.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie

*hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.*

*Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).*

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis-Delta- Virus (HDV)-Infektion und kompensierter Lebererkrankung	2.906 Patienten (352 bis 5.459)	2.543 Patienten (308 bis 4.777)

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Die Angaben in Tabelle 3-1 beruhen auf folgenden Grundlagen:

Zur besseren Abschätzung der Zielpopulation in Deutschland wurden drei verschiedene Ansätze verfolgt und einander gegenübergestellt. Es wurde erstens basierend auf der Literatur die Größe der Zielpopulation ermittelt, zweitens wurde basierend auf der Inzidenz die Prävalenz für Deutschland abgeleitet und drittens die Prävalenz in Relation zu bekannten Inzidenzen abgeleitet. Die aus den drei Ansätzen gebildete Spanne wurde für die Zielpopulation in Tabelle 3-1 verwendet.

Basierend auf den Kennzahlen des Bundesgesundheitsministeriums wird jeweils von 72,781 Millionen Versicherten in der GKV ausgegangen, was bei einer Bevölkerung von 83,1493 Millionen einem Anteil von 87,5 % entspricht ([https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2019Bund\\_Juli\\_2019.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf); Link überprüft 22.07.2020).

Die Methodik und Ergebnisse der drei verwendeten Ansätze werden im Folgenden im Detail dargestellt:

*Ansatz 1): Literaturansatz*

Dieser Ansatz wurde gewählt, um das Auftreten der Erkrankung in der Bevölkerung möglichst umfassend zu erfassen. Um Verzerrungen bestmöglich zu vermeiden, wurde für diesen Ansatz besonderes Gewicht darauf gelegt, ausschließlich epidemiologische Untersuchungen mit Aussagekraft für die deutsche Bevölkerung zugrunde zu legen.

Das HDV erfordert für seine Replikation das Vorhandensein von HBV, insbesondere das große HBV-Oberflächenprotein. Daher ist die Epidemiologie der chronischen HDV-Infektion notwendigerweise an die des HBV gebunden. Bei der Superinfektion eines chronischen HBsAg-positiven Trägers folgen serologische Reaktionen (ALT-Flares und HDV-RNA-Flares), die über die Zeit bestehen und in zufälligen Blutproben nachweisbar sind. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass bei gesunden, inaktiven HBsAg-Trägern eine HDV-Superinfektion aufgetreten ist, da dieses Ereignis ihren asymptomatischen Status in eine chronische Lebererkrankung geändert hätte.[38] Hingegen kann auf der Basis der Patienten mit chronischer Hepatitis B (oder zumindest chronischer HBV-Infektion) die Zielpopulation von Patienten mit chronischer HDV-Infektion ermittelt werden (siehe Abbildung 1).

Im Folgenden wird die HDV-Epidemiologie in vier Schritten berechnet:

- *Schritt 1) Anzahl aller mit HBV infizierten Patienten*
- *Schritt 2) Patienten mit chronischer Hepatitis B (bzw. chronischer HBV-Infektion)*
- *Schritt 3) HDV-Prävalenz bei Patienten mit chronischer Hepatitis B*
- *Schritt 4) Anzahl der Patienten mit chronischer HDV-Infektion*

Die vier Schritte werden im Folgenden dargestellt (zur Nomenklatur siehe Abbildung 1 in Abschnitt 3.2.1):

*Schritt 1): Anzahl aller mit HBV infizierten Patienten*

Hepatitis B scheint relativ häufig zu sein, jedoch variieren die Zahlen in Europa deutlich. Als Faustregel gibt die WHO an, dass Hepatitis B „1 von 50 Personen“ (d. h. 2 % der Bevölkerung) in der europäischen Region betrifft ([www.euro.who.int/hepatitis](http://www.euro.who.int/hepatitis); Link überprüft 22.07.2020).

Im Jahr 2010 führte das Europäische Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) eine umfassende Literaturrecherche durch, um Einblicke in die Hepatitis-B-Prävalenz zu erhalten.[39] Für die Bevölkerung in Deutschland ergab sich dabei

eine HBsAg-Häufigkeit zwischen 0,4 % und 0,6 %. Eine aktuellere, bevölkerungsbasierte Schätzung findet sich in der systematischen Übersichtsarbeit von Hofstraat [40] mit Suchdatum März 2015, wobei hier Publikationen älter als 2005 ausgeschlossen wurden. Für Deutschland ergab sich eine Prävalenz von 0,4 % (95 % Konfidenzintervall 0,3 %-0,5 %) für die Allgemeinbevölkerung (ermittelt gepoolt mit den Daten schwangerer Frauen).[40]

Basierend auf diesen Literaturdaten ([39, 40]) wird ein Konfidenzintervall von 0,3 % bis 0,5 % für mit HBV infizierte Patienten herangezogen. Für Deutschland ergeben sich damit 332.597 Personen (249.448-415.747) bzw. 291.022 GKV-Versicherte (218.267-363.779) mit HBV-Infektion.

### *Schritt 2): Patienten mit chronischer Hepatitis B (bzw. chronischer HBV-Infektion)*

Es besteht -vereinfacht- nur dann eine chronische Hepatitis B, wenn der HBV-DNA-Spiegel > 2.000 IE / ml beträgt und/oder die ALT nicht innerhalb der normalen Grenzen liegt, sofern nicht histologisch bestätigte, schwere Leberveränderungen vorliegen [3], siehe auch Darstellung der Therapie-Indikation bei einer HBV-Infektion in Abschnitt 3.1.2. Für Deutschland führt diese Definition zu einer Anzahl von etwa 12.400-38.100 gesetzlich versicherten Hepatitis B-infizierten Patienten (d. h. bei 87,5 % GKV-Anteil für Deutschland 14.171-43.543 Patienten), die eine Behandlung benötigen: Dieser Wert ergab sich in der Bewertung des G-BA von Tenofoviralfenamidfumarat über alle zugelassenen Anwendungsgebiete zur Behandlung der „chronischen Hepatitis B“.[41] Im Folgenden wird die Anzahl der Patienten mit chronischer Hepatitis B – analog des in der genannten G-BA Bewertung [41] zugrundeliegenden Ansatzes – aktuell hergeleitet:

Die Prävalenz von HBsAg und erhöhten ALT-Werten in einem Hausarzt-Setting wurde von Wolfram et al. für Deutschland untersucht [42]: Insgesamt 21.008 Patienten wurden von 51 Praxen der Grundversorgung für einen prospektiven Screening-Ansatz rekrutiert. HBV-DNA wurde bei 109/110 HBsAg-positiven Personen analysiert und war in 65/109 Fällen positiv. Etwa 14,7 % (16/109 Patienten) hatten eine Viruslast > 2.000 IE / ml und lagen daher über der Schwelle, bei der eine antivirale Behandlung angezeigt ist.

Speziell für eine chronische HDV-Infektion muss berücksichtigt werden, dass bei diesen Patienten die HBV-DNA-Spiegel im Vergleich zu einer Monoinfektion mit HBV niedriger sein können, da die HDV-Replikation die Helfer-HBV-Replikation supprimieren kann.[3, 13, 15] Bei Patienten mit chronischer HDV-Infektion ist es daher wahrscheinlicher, dass die ALT-Spiegel erhöht sind.[43] In der Studie von Wolfram et al. wurden bei 21,8 % aller HBsAg-positiven Patienten erhöhte Serum-ALT-Spiegel beobachtet.[42]

Basierend auf einer Zahl von 291.022 GKV-versicherten Patienten (218.267-363.779), die mit HBV infiziert sind (Herleitung aus Schritt 1) ergeben sich somit minimal 32.085 GKV-Patienten (basierend auf 14,7 % mit einer Viruslast > 2.000 IE / ml und 218.267 HBV-infizierten Patienten) bis maximal 79.304 GKV-Patienten (basierend auf 21,8 % mit einer

erhöhten ALT und 363.779 HBV-infizierten Patienten) mit einer chronischen Hepatitis B. Diese Zahl liegt höher als in [41], ist damit aber vereinbar.

### *Schritt 3) HDV-Prävalenz bei Patienten mit chronischer Hepatitis B*

Die Prävalenz von HDV-Infektion bei Patienten mit chronischer Hepatitis B beträgt in Deutschland zwischen 1,2 % und 1,33 %:

- Der Anteil der Seroprävalenz von HDV bei HBsAg-/ oder HBV DNA-positiven Blutspendern liegt in Deutschland bei 1,2 %: es wurden 167 Blutspender untersucht, die beim Screening mittels HBsAg, anti-HBc und HBV-DNA mit akuter oder chronischer bzw. abgelaufener HBV identifiziert wurden.[35] Bei einem zugrundeliegenden Spenderpool von 44.184 Personen waren 0,38 % positiv. Von diesen 167 Personen wiesen zwei HDV RNA auf (1,2 %).[35]
- Die vom RKI veröffentlichte Anzahl von Neuinfektionen für Hepatitis B im Jahr 2018 betrug 4.510 Patienten (<https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx>; Link überprüft 22.07.2020), die Gesamtzahl neuer HDV-Infektionen lag bei 60 Patienten (siehe Abbildung 2). Dies führt zu einer Schätzung von 1,33 % Anteil einer HDV-Infektion.

Anmerkung: Die vom RKI veröffentlichten Neuinfektionszahlen für Hepatitis B im Jahr 2019 sind mit 8.968 nicht zu den Zahlen für 2018 mit insgesamt 4.510 bzw. 4.569 Patienten (<https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx>; Stand Epid. Jahrbuch 2019; Link überprüft 22.07.2020) plausibel. Die Zahl für das Jahr 2019 wurde daher nicht verwendet, da eine Verdoppelung innerhalb eines Jahres implausibel erscheint: Im ersten Halbjahr 2019 wurden noch insgesamt 2.779 neue Infektionen gemeldet und damit nur ein leichter Anstieg zu 2.298 im ersten Halbjahr 2018 ausgewiesen.[44]

Die publizierten Schätzungen der HDV-Infektionsrate, die auf Überweisungen an tertiäre bzw. spezialisierte Zentren basieren (z. B. 11 % in der Hannoveraner Kohorte [20]), weisen vermutlich eine Verzerrung durch den besonderen Versorgungsauftrag der Zentren auf: Nicht alle Patienten mit einer chronischen HDV-Infektion werden an ein hepatologisches Überweisungs-Tertiärzentrum überwiesen. Bei diesen Patienten handelt es sich eher um bestimmte Patienten mit besonderen Merkmalen oder Schweregrad der Erkrankung. Daher werden nur populationsbasierte Daten als relevante Daten für die Abschätzung der Prävalenz chronischer HDV-Infektion angesehen und herangezogen.

Für die ermittelte HDV-Prävalenz ergeben sich 1,2 % bis 1,33 % der Patienten mit chronischer Hepatitis B. Es errechnet sich damit ein Intervall von 385 (1,2 % von 32.085) bis 1.055 (1,33 % von 79.304) GKV-versicherten Patienten mit HDV-Infektion.

#### *Schritt 4) Anzahl der Patienten mit chronischer HDV-Infektion*

Nicht alle Patienten mit Nachweis einer HDV-Infektion entwickeln eine chronische HDV-Infektion. Jedoch sollen nach derzeitiger Empfehlung alle Patienten mit nachweisbarer HDV-RNA behandelt werden.[3, 27]

Es wird davon ausgegangen, dass zwischen 80 % und 100 % der Patienten mit HDV-Infektion eine chronische HDV-Infektion entwickeln.[6, 10, 11] Zur Analyse der HDV-Infektion in Frankreich haben Brichler et al. HDV-infizierte Patienten aus der französischen Datenbank des Nationalen Referenzzentrums identifiziert: 88 % der insgesamt 1.112 national in Frankreich identifizierten, mit HDV/HBV koinfizierten Patienten zeigten eine nachweisbare HDV-Viruslast (Medianwert: 165.000 Kopien / ml).[12] Diese Zahlen bestätigen die Spanne, dass zwischen 80 % und 100 % der Patienten eine chronische HDV-Infektion entwickeln.

Basierend auf der Spanne von 385 bis 1.055 Patienten aus Schritt 3 ergibt sich damit eine Spanne von 308 (80 % von 385) bis 1.055 GKV-versicherten Patienten mit chronischer HDV-Infektion in Deutschland.

Diese Zahl kann durch die fehlende explizite Berücksichtigung des Patientenalters (Ausschluss von Personen < 18 Jahren) eine Überschätzung darstellen. Vor dem Hintergrund der Altersverteilung der Patienten mit (chronischer) HDV-Infektion (siehe Abbildung 4) ist jedoch kaum eine relevante Abweichung zu erwarten. Auch dadurch, dass die Zielpopulation von Bulevirtid nur Patienten mit kompensierter Lebererkrankung beinhaltet [1], ist potentiell eine Überschätzung der Patientenzahl möglich. Umgekehrt ist insbesondere in Schritt 3 auch eine Unterschätzung der Patientenzahl möglich. So wurden beispielsweise im Jahr 2014 für Frankreich eine HDV-Prävalenz von 1,98 % bei Patienten mit chronischer Hepatitis B berichtet.[45] Die vorliegenden Zahlen für Deutschland stützen im Zeitverlauf keine zunehmende Prävalenz chronischer HDV-Infektion, sondern sprechen eher für eine Reduktion im Zeitverlauf (siehe Abbildung 2, Abbildung 5 und Abbildung 6).

#### *Ansatz 2: ausgehend von der Inzidenz für Deutschland*

Dieser Ansatz wurde gewählt, um bei fehlenden nationalen Prävalenzdaten auf der Basis der jährlich gemeldeten Inzidenz von HDV-Infektionen [5] die Prävalenz abzuleiten. Wie in Abschnitt 3.2.3 dargestellt, werden über die letzten Jahre jeweils rund 60 Patienten jährlich mit HDV-Nachweis in Deutschland gemeldet. Die Altersverteilung der gemeldeten Fälle für die Jahre 2017 bis 2019 wurde über Survstat des RKI in 5-Jahresintervallen abgefragt (<https://survstat.rki.de>, Abfragedatum: 01.04.2020). Es ergaben sich für das Jahr 2019 insgesamt 30 neu gemeldete HDV-Infektionen bei Frauen und 35 bei Männern.[46]

In einem nächsten Schritt wurde die durchschnittliche Lebenserwartung gemäß statistischem Bundesamt [47] für die 5-Jahresintervalle ermittelt.[46] Durch die Summation der jeweiligen Meldezahlen x Lebenserwartung für die 5-Jahresintervalle wurde die Prävalenz für Deutschland ermittelt. Für das Jahr 2019 ergeben sich so 2.630 prävalente Patienten mit HDV-Infektion.[46]

In einem nächsten Schritt gilt es, die zusätzliche Sterblichkeit durch die HDV-Infektion noch zu berücksichtigen: Es versterben innerhalb von maximal 5 Jahren mindestens 10 % der Patienten [13, 48], so dass die Patientenzahl sich – stark vereinfacht – bei konservativer Annahme um 10 % auf 2.367 Patienten reduziert.

Da wie in Schritt 3 von Ansatz 1 dargestellt, nur zwischen 80 % und 100 % der Patienten eine chronische HDV-Infektion entwickeln, ergeben sich letztlich zwischen 1.894 und 2.367 Patienten mit chronischer HDV-Infektion in Deutschland. Das sind zwischen 1.657 und 2.071 GKV-Patienten (87,5 % der Bevölkerung).

Dieser Ansatz überschätzt potentiell die Fallzahl, da die Reduktion der Lebenserwartung nur mit 10 % insgesamt angenommen wurde und eine aktuelle Infektionsrate (Inzidenz) zugrunde gelegt wurde (siehe Abbildung 2). Es sind andererseits auch Meldeeffekte möglich, so dass keine verlässlichen Informationen über die Entwicklung im Zeitverlauf bestehen und entsprechend eine Über- oder Unterschätzung denkbar ist. Wie bei Ansatz 1 ist potentiell eine Überschätzung der Patientenzahl möglich, da die Zielpopulation von Bulevirtid nur Patienten mit kompensierter Lebererkrankung beinhaltet.[1]

Eine Unterschätzung der Patientenzahl ist mit diesem Ansatz auch denkbar, da zum einen nicht alle HBV-infizierten Patienten erkannt werden und zum anderen von diesen wiederum nicht alle auf HDV getestet werden. Eine Quantifizierung dieser letzteren möglichen Unterschätzung durch fehlende Tests und Meldung auf HDV-Infektion ist nicht verlässlich möglich. Jedoch scheinen die Literaturangaben (Ansatz 1) und die Meldezahlen für HBV-Infektionen (Ansatz 3) weitgehend konsistent zu sein, so dass zumindest eine Unterschätzung der HBV-Infektion aufgrund der Meldezahlen eher unwahrscheinlich ist. Mit dem Ziel, vor allem den möglichen Effekt der Melde- und Test-Raten bei der Ermittlung der Patientenzahl zu berücksichtigen, erfolgt daher eine weitere Abschätzung im folgenden Ansatz 3.

### *Ansatz 3: basierend auf der Prävalenz in Relation zur Inzidenz*

Um mögliche nicht erkannte bzw. nicht gemeldete HDV-Infektionen zu berücksichtigen, was vor allem in Ansatz 2 zu einer Unterschätzung führen könnte, wird in Ansatz 3 die populationsbezogen bekannte Anzahl von Hepatitis-B-Patienten den Meldezahlen von Neuinfektionen gegenübergestellt und dieses Verhältnis verwendet, um die Patientenzahl mit chronischer HDV-Infektion zu ermitteln. Dies basiert auf der Annahme, dass dieselben Erkennungs- und Meldefaktoren für HBV- und HDV-Infektion zugrunde liegen:

Die vom RKI veröffentlichten Neuinfektionszahlen für Hepatitis B betragen im Jahr 2018 insgesamt 4.569 Patienten (<https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx>; Stand Epid. Jahrbuch 2019; Link überprüft 22.07.2020).

Anmerkung: Die vom RKI veröffentlichten Neuinfektionszahlen für Hepatitis B im Jahr 2019 sind mit 8.968 nicht zu den Zahlen für 2018 mit insgesamt 4.510 bzw. 4.569 Patienten (<https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx>; Stand Epid. Jahrbuch 2019; Link überprüft 22.07.2020) plausibel. Die Zahl für das Jahr 2019 wurde daher nicht verwendet, da eine Verdoppelung innerhalb eines Jahres implausibel erscheint: Im ersten Halbjahr 2019 wurden noch insgesamt 2.779 neue Infektionen gemeldet und damit nur ein leichter Anstieg zu 2.298 im ersten Halbjahr 2018.[44]

Die Gesamtzahl der Neuinfektionen mit HDV lag bei 60 Patienten im Jahr 2018 (siehe Abbildung 2), das sind 1,3 % der HBV-Meldezahlen.

Für Deutschland sind 0,4 % (0,3 %-0,5 %) der Bevölkerung HBsAg-positiv (siehe Schritt 1 von Ansatz 1). Das sind 332.597 Personen (249.448-415.747) bzw. 291.022 GKV-Versicherte (218.267-363.779) mit HBV-Infektion. Diese bekannte Prävalenz für Deutschland kann vereinfacht verwendet werden, um aus den neu gemeldeten HDV-Infektionen im Verhältnis zu den Hepatitis-B-Neuinfektionen die Prävalenz zu ermitteln. Es ergeben sich damit als Prävalenz für GKV-versicherte Patienten mit HDV-Infektion:

- Untergrenze:  $218.267 \text{ Patienten} * 60 / 4.569 = 2.866$
- Obergrenze:  $363.779 \text{ Patienten} * 60 / 4.569 = 4.777$

Somit ergibt sich eine Spannweite zwischen 2.866 und 4.777 GKV-Patienten mit einer chronischen HDV-Infektion.

Wie bei den anderen Ansätzen müssen diese Zahlen noch für die Entwicklung einer chronischen HDV-Infektion in 80-100 % korrigiert werden. Entsprechend ergibt sich eine Spanne von 2.293 bis 4.777 GKV-Patienten mit chronischer HDV-Infektion.

Während die Stärke des Ansatzes in der Verwendung von ausschließlich gesicherten Zahlen liegt, ist eine wesentliche Schwäche, dass die Dynamik der Patientenzahl damit nur stark vereinfacht erfasst wird: Durch Vernachlässigung der Infektions-Dynamik sind somit Überwie und Unterschätzungen möglich. Zudem werden krankheitsspezifische Faktoren wie die erhöhte Mortalität bei chronischer HDV-Infektion nicht erfasst, was zu einer Überschätzung führen kann.

Hingegen ist durch die fehlende explizite Berücksichtigung des Patientenalters (Ausschluss von Personen < 18 Jahren) vor dem Hintergrund der Altersverteilung (siehe Ansatz 2 bzw. Abbildung 4) keine relevante Abweichung zu erwarten. Wie bei Ansatz 1 ist potentiell eine Überschätzung der Patientenzahl möglich, da die Zielpopulation von Bulevirtid nur Patienten mit kompensierter Lebererkrankung beinhaltet.[1]

*Synthese der Ansätze 1 bis 3*

Die drei verschiedenen Ansätze zur Ermittlung von Patientenzahlen in Deutschland führen im Überblick zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 3-2: Zusammenfassung der aus den verschiedenen Ansätzen ermittelten Prävalenzen für die Zielpopulationen in der GKV sowie deren Spannweiten

<b>Methode</b>	<b>Literaturansatz (Ansatz 1)</b>	<b>Inzidenz-Ansatz (Ansatz 2)</b>	<b>Prävalenz-Verhältnis- Ansatz (Ansatz 3)</b>
Unterer Schätzer	308	1.657	2.293
Oberer Schätzer	1.055	2.071	4.777
Gesamtspanne	308 – 4.777		

Basierend auf den beobachteten Spannweiten der verschiedenen Ansätze wird insgesamt eine Spannweite von 308 bis 4.777 als Schätzer für die GKV-Population mit chronischer HDV-Infektion verwendet (Mittel: 2.543). Die Gesamt-Population aller Patienten in Deutschland wurde jeweils unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,5 % ermittelt.

### **3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-3: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion und kompensierter Lebererkrankung	Alle Patienten der Zielpopulation	Nicht quantifizierbar, mindestens aber beträchtlich	2.543 Patienten (308 bis 4.777)

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben für die Zielpopulation.

Aufgrund der in den Abschnitten 3.1.2 und 3.2.5 dargestellten Situation sowie der Beschreibung des Zusatznutzens und der Angabe der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in Modul 4 A (4.4.2 und 4.4.3) wurde der Zusatznutzen von Bulevirtid für die in Tabelle 3-3 genannte Patientengruppe bestimmt.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden.*

*Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war es, publizierte Angaben zur Beschreibung der Erkrankung, der Behandlung, zum medizinischen Bedarf und zu der relevanten Patientenpopulation zu identifizieren. Die Auswahl der Informationen erfolgte nach jeweils best-verfügbarer Evidenz. Bei unsicherer Datenlage wurden, wenn verfügbar, weitere Quellen zur Validierung herangezogen.

#### *Zu Abschnitt 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation*

Zitierte Therapieleitlinien wurden, wie in Abschnitt 3.1.3 dargestellt, basierend auf einer durchgeführten systematischen Leitlinienrecherche identifiziert.[27] Die Leitlinien betrachten durchgängig die Hepatitis B und beinhalten teilweise einen Abschnitt zu HDV-Infektion. Leitlinien spezifisch für eine chronische HDV-Infektion konnten nicht identifiziert werden.

Es wurden auch die Veröffentlichungen der deutschen Fachgesellschaften durchsucht: Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) ([www.dgvs.de](http://www.dgvs.de)), Deutsche Leberstiftung ([www.deutsche-leberstiftung.de](http://www.deutsche-leberstiftung.de)), Deutsches Zentrum für Infektionsforschung ([www.dzif.de](http://www.dzif.de)) (Suchdatum 04.05.2020). Als Suchbegriffe wurden jeweils „Hepatitis“ oder „HDV“ verwendet. Weiterhin wurden die Seiten des IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)) und des Gemeinsamen Bundesausschusses ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) sowie des DIMDI ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)) nach diesen Suchbegriffen (Suchdatum jeweils 04.05.2020) durchsucht.

Um weitere, vertiefende Angaben zu der Erkrankung zu erfassen, wurden in der bibliographischen Datenbank PubMed basierend auf den systematisch identifizierten Leitlinien und der in den Leitlinien zitierten Quellen weitere Literaturquellen identifiziert. Zitierte Primärliteratur in den Leitlinien bzw. gefundene Arbeiten wurden händisch auf Relevanz geprüft und herangezogen. Ergänzende Angaben stammen aus unstrukturierter Handsuche in PubMed sowie der Suchmaschine „Google“.

### *Zu Abschnitt 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung*

Die Darstellung des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung basiert auf den bereits in der Suche zu Abschnitt 3.2.1 identifizierten Quellen.

### *Zu Abschnitt 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland*

Für die Darstellung und Ableitung der Epidemiologie wurde soweit möglich auf offizielle Quellen fokussiert, die möglichst einen repräsentativen Bevölkerungsbezug haben. Entsprechend wurden zunächst die Infektionsstatistiken des Robert Koch-Instituts und Blutspende-Statistiken (RKI; [www.rki.de](http://www.rki.de); Link überprüft 22.07.2020) herangezogen. Weiterhin wurden – unter Zuhilfenahme des ICD-Katalogs des DIMDI ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de), Stand 03.2020, Link überprüft 22.07.2020) – die Informationen des Statistischen Bundesamtes ([www.destatis.de](http://www.destatis.de), Link überprüft 22.07.2020) und der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (<http://www.gbe-bund.de/>; Link überprüft 22.07.2020) herangezogen. Allgemeine Informationen wurden basierend auf Orphanet ([www.orpha.net](http://www.orpha.net); Link überprüft 22.07.2020) angegeben.

Es erfolgte zudem eine semistrukturierte Literatursuche nach (systematischen) Reviews und Publikationen zur Epidemiologie der HDV-Infektion mit dem Ziel, eine möglichst breite Datenbasis zu Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung zu erhalten (letztes Suchdatum 04.05.2020). Die Suche erfolgte in PubMed unter Verwendung der Suchbegriffe "hepatitis", „HBV“, "hepatitis b surface antigen", "hbsag", "delta", "HDV", "epidemiology", "prevalence" und "europe". Es wurden in mehreren Suchen verschiedene AND und OR Verknüpfungen angewendet.

In allen identifizierten systematischen Reviews zur Epidemiologie, insbesondere [13, 17, 39, 40], wurde nach Quellen mit Repräsentativität für Deutschland gesucht. Ergänzt wurde die Suche durch eine Suche unter „Google.de“ (Link überprüft 04.05.2020) nach allgemeinen Informationen in deutscher oder englischer Sprache, wie beispielsweise Informationen für Patienten.

### *Zu Abschnitt 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation*

Basierend auf den in Abschnitt 3.2.3 identifizierten Quellen wurden Studien, die eine repräsentative Aussage auf die deutsche Bevölkerung zulassen (d. h. möglichst bevölkerungsbasierte Studien), herangezogen, um die Patientenzahl der Zielpopulation in verschiedenen Ansätzen zu quantifizieren.

Weitere Informationen zu Bulevirtid wurden Modul 4 A und den dort identifizierten Studien entnommen.

*Zu Abschnitt 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen*

Die Informationen dieses Abschnitts basieren auf den in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Daten.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. MYR GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Hepcludex [online]. 6.2020. [Aufgerufen am 25.08.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hepcludex-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hepcludex-epar-product-information_de.pdf).
2. Tacke F. [Current and Future Therapy of Hepatitis B and D]. Dtsch Med Wochenschr. 2019 Apr;144(8):528-34.
3. 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.
4. Deutsche Leberhilfe e.V. Hepatitis D (HDV) [online]. 2020. [Aufgerufen am 03.03.2020]. URL: <https://www.leberhilfe.org/lebererkrankungen/hepatitis-d-hdv/>.
5. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin: Virushepatitis B und D im Jahr 2018 [online]. 2019. [Aufgerufen am 22.07.2020]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/29\\_19.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/29_19.pdf?__blob=publicationFile).
6. Da BL, Heller T, Koh C. Hepatitis D infection: from initial discovery to current investigational therapies. Gastroenterology Report. 2019;7(4):231-45.
7. Wedemeyer H. Hepatitis D revival. Liver Int. 2011 Jan;31 Suppl 1:140-4.

8. Lin HH, Lee SS, Yu ML, Chang TT, Su CW, Hu BS, et al. Changing hepatitis D virus epidemiology in a hepatitis B virus endemic area with a national vaccination program. *Hepatology*. 2015 Jun;61(6):1870-9.
9. Sellier PO, Maylin S, Brichler S, Bercot B, Lopes A, Chopin D, et al. Hepatitis B Virus-Hepatitis D Virus mother-to-child co-transmission: A retrospective study in a developed country. *Liver Int*. 2018 Apr;38(4):611-8.
10. Buti M, Homs M, Rodriguez-Frias F, Funalleras G, Jardi R, Sauleda S, et al. Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study. *J Viral Hepat*. 2011 Jun;18(6):434-42.
11. Wranke A, Hardtke S, Wedemeyer H. Aktuelles Management der Hepatitis Delta. *J Gastroenterol Hepatol Erkr*. 2015;13(4):11-7.
12. Brichler S, Roudot-Thoraval F, Samuel D, Marcellin P, Chazouilleres O, Poynard T, et al. P0579 : Epidemiological, clinical and virological features of hepatitis delta virus infection in France. [online]. 2015. [Aufgerufen am 22.07.2020]. URL: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(15\)30785-6/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(15)30785-6/fulltext).
13. Miao Z, Zhang S, Ou X, Li S, Ma Z, Wang W, et al. Estimating the global prevalence, disease progression and clinical outcome of hepatitis delta virus infection. *J Infect Dis*. 2019 Nov 28.
14. Kamal H, Westman G, Falconer K, Duberg AS, Weiland O, Haverinen S, et al. Long-term study of hepatitis D infection at secondary care centers: the impact of viremia on liver-related outcomes. *Hepatology*. 2020 Mar 7.
15. Wedemeyer H. Re-emerging interest in hepatitis delta: new insights into the dynamic interplay between HBV and HDV. *Journal of hepatology*. 2010 May;52(5):627-9.
16. Hepatitis B Foundation. Hepatitis Delta Connect: Facts and Figures [online]. 2020. [Aufgerufen am 01.05.2020]. URL: <https://www.hepb.org/research-and-programs/hepdeltaconnect/factsandfigures/>.
17. Chen HY, Shen DT, Ji DZ, Han PC, Zhang WM, Ma JF, et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2018 Sep 18.
18. Robert Koch-Institut (RKI). Schutzimpfung gegen Hepatitis B [online]. 2020. [Aufgerufen am 22.07.2020]. URL: <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/HepB/HepB.html?nn=2390060>.
19. Bundesministerium für Arbeit S, Gesundheit und Konsumentenschutz, . Gesundheit.gov.at - öffentliches Gesundheitsportal Österreichs. Hepatitis D [online]. 2020.

[Aufgerufen am 03.03.2020]. URL: <https://www.gesundheit.gv.at/krankheiten/leber/hepatitis-d>.

20. Heidrich B, Deterding K, Tillmann HL, Raupach R, Manns MP, Wedemeyer H. Virological and clinical characteristics of delta hepatitis in Central Europe. *J Viral Hepat*. 2009 Dec;16(12):883-94.
21. Fischer C, Mauss S, Zehnter E, Brokemeyer B, Heyne R, Hüppe D. Epidemiologie und Klinik von Patienten mit chronischer Hepatitis B (CHB) in Deutschland – Ergebnisse einer bundesweiten Querschnittstudie. *Z Gastroenterol Hepatol*. 2012;50(1):22-9.
22. Coppola N, Alessio L, Onorato L, Sagnelli C, Sagnelli E, Pisaturo M. HDV infection in immigrant populations. *J Med Virol*. 2019 Dec;91(12):2049-58.
23. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hepatitis B (chronic): diagnosis and management [online]. 2013 - Update 2017. [Aufgerufen am 22.07.2020]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg165/resources/hepatitis-b-chronic-diagnosis-and-management-pdf-35109693447109>.
24. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018 Apr;67(4):1560-99.
25. WHO. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection Geneva[online]. 2015. [Aufgerufen am 22.07.2020]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26225396>.
26. 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.
27. o.A. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V, Vorgang: Bulevirtid im geplanten Anwendungsgebiet: Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis-D-Infektion (HDV) und kompensierter Lebererkrankung. 2020.
28. Roche. Fachinformation Pegasys (Peginterferon alfa-2a) [online]. 5.2020. [Aufgerufen am 21.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006737>.
29. Hou J, Wang G, Wang F, Cheng J, Ren H, Zhuang H, et al. Guideline of Prevention and Treatment for Chronic Hepatitis B (2015 Update). *J Clin Transl Hepatol*. 2017 Dec 28;5(4):297-318.

30. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Cakaloglu Y, Degertekin H, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med.* 2011 Jan 27;364(4):322-31.
31. Wedemeyer H, Negro F. Devil hepatitis D: an orphan disease or largely underdiagnosed? *Gut.* 2018 Oct 27.
32. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MRY, Giorgi E, Kyomuhangi I, Geretti AM. Hepatitis D prevalence: problems with extrapolation to global population estimates. *Gut.* 2020 Feb;69(2):396-7.
33. Robert Koch-Institut (RKI). Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheitserregern - Ausgabe 2019 [online]. 2019. [Aufgerufen am 04.03.2020]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/IfSG/Falldefinition/Downloads/Falldefinitionen\\_des\\_RKI\\_2019.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/IfSG/Falldefinition/Downloads/Falldefinitionen_des_RKI_2019.pdf?__blob=publicationFile).
34. Poethko-Muller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS, et al. [Epidemiology of hepatitis A, B, and C among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2013 May;56(5-6):707-15.
35. Juhl D, Chudy M, Gorg S, Hennig H. Prevalence of antibodies against Hepatitis D virus (HDV) in blood donors in Northern Germany. *Transfus Apher Sci.* 2020 Jan 9:102721.
36. Kahraman A, Jochum C, Canbay A. Bedeutung der Hepatitis B Virus-infektion bei türkischen Migranten [online]. 2010. [Aufgerufen am 06.05.2020]. URL: [https://www.hepatitisandmore.de/archiv/2010-2/fobi\\_tuerk.shtml](https://www.hepatitisandmore.de/archiv/2010-2/fobi_tuerk.shtml).
37. Bundesregierung DB-Ad. Kleine Anfrage der Abgeordneten Dr. Wieland Schinnenburg, Michael Theurer, Grigorios Aggelidis, weiterer Abgeordneter und der Fraktion der FDP – Drucksache 19/17502 – Stand der Umsetzung der Strategie zur Eindämmung von HIV, Hepatitis B und C und anderen sexuell übertragbaren Infektionen (BIS 2030) [online]. 2020. [Aufgerufen am 02.05.2020]. URL: <https://dip21.bundestag.de/dip21/btd/19/182/1918210.pdf>.
38. Rizzetto M. Hepatitis D Virus: Introduction and Epidemiology. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015 Jul 1;5(7):a021576.
39. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies [online]. 2010. [Aufgerufen am 05.03.2020]. URL: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/TER\\_100914\\_Hep\\_B\\_C%20EU\\_neighbourhood.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/TER_100914_Hep_B_C%20EU_neighbourhood.pdf).

40. Hofstraat SHI, Falla AM, Duffell EF, Hahne SJM, Amato-Gauci AJ, Veldhuijzen IK, et al. Current prevalence of chronic hepatitis B and C virus infection in the general population, blood donors and pregnant women in the EU/EEA: a systematic review. *Epidemiol Infect.* 2017 Oct;145(14):2873-85.
41. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tenofoviralfenamid (Neubewertung nach Fristablauf) [online]. 2019. [Aufgerufen am 05.03.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3719/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Tenofoviralfenamid\\_D-394\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3719/2019-03-22_AM-RL-XII_Tenofoviralfenamid_D-394_BAnz.pdf).
42. Wolfram I, Petroff D, Batz O, Jedrysiak K, Kramer J, Tenckhoff H, et al. Prevalence of elevated ALT values, HBsAg, and anti-HCV in the primary care setting and evaluation of guideline defined hepatitis risk scenarios. *Journal of hepatology.* 2015 Jun;62(6):1256-64.
43. Liao B, Zhang F, Lin S, He H, Liu Y, Zhang J, et al. Epidemiological, clinical and histological characteristics of HBV/HDV co-infection: a retrospective cross-sectional study in Guangdong, China. *PLoS One.* 2014;9(12):e115888.
44. Robert Koch-Institut (RKI). *Epidemiologisches Bulletin*, 25. Juli 2019 / Nr. 30 [online]. 2019. [Aufgerufen am 07.04.2020]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/30\\_19.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/30_19.pdf?__blob=publicationFile).
45. Servant-Delmas A, Le Gal F, Gallian P, Gordien E, Laperche S. Increasing prevalence of HDV/HBV infection over 15 years in France. *J Clin Virol.* 2014 Feb;59(2):126-8.
46. o.A. Prävalenzschätzung baasierend auf Meldezahlen Hepatitis-D-Infektionen und Lebenserwartung in Deutschland. 2020.
47. Statistisches Bundesamt (destatis). *Sterbetafel 2016/2018* [online]. 2019. [Aufgerufen am 05.03.2020]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Sterbefaelle-Lebenserwartung/Publikationen/Downloads-Sterbefaelle/periodensterbetafel-erlaeuterung-5126203187004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Sterbefaelle-Lebenserwartung/Publikationen/Downloads-Sterbefaelle/periodensterbetafel-erlaeuterung-5126203187004.pdf?__blob=publicationFile).
48. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut.* 2000 Mar;46(3):420-6.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-4: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Bulevirtid	Alle Patienten der Zielpopulation	1x täglich eine Durchstechflasche	Kontinuierlich	365
Entecavir	Alle Patienten der Zielpopulation *	1x täglich eine Filmtablette oral	Kontinuierlich	365
Peginterferon alfa-2a	Alle Patienten der Zielpopulation *	1x wöchentlich eine Fertigspritze	Kontinuierlich, mindestens einen Behandlungszyklus von 48 Wochen	336 bis 365 (48 bis 52 Wochen)
Tenofoviralfenamid	Alle Patienten der Zielpopulation *	1x täglich eine Filmtablette oral	Kontinuierlich	365
Tenofovirdisoproxil	Alle Patienten der Zielpopulation *	1x täglich eine Filmtablette oral	Kontinuierlich	365
* Therapie der Hepatitis B mit entweder Peginterferon alfa-2a oder einem Nukleosid/Nukleotid-Analogon				
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

#### Behandlung mit Bulevirtid

Gemäß Fachinformation wird Bulevirtid „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)“ angewendet.[1] Die Gabe erfolgt einmal täglich.[1]

#### Behandlung mit Entecavir

Entecavir ist gemäß Fachinformation indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis-B-Virus-Infektion bei Erwachsenen mit kompensierter Lebererkrankung. Die empfohlene Dosis bei kompensierter Lebererkrankung ist für erwachsene Nukleosid-naive Patienten „0,5 mg einmal täglich zum Essen oder unabhängig von den Mahlzeiten. Für Lamivudin-refraktäre Patienten (d. h. mit Nachweis einer Virämie unter Lamivudin oder bei Auftreten von

Schlüsselmutationen einer Lamivudin-Resistenz [LVDr], siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) ist die empfohlene Dosis für Erwachsene 1 mg einmal täglich, einzunehmen auf nüchternen Magen (mehr als 2 Stunden vor und mehr als 2 Stunden nach einer Mahlzeit)“.[2]

#### Behandlung mit Peginterferon alfa-2a

Peginterferon alfa-2a wird gemäß Fachinformation zur Behandlung chronischer Hepatitis B von erwachsenen Patienten eingesetzt. Die empfohlene Dosierung und Dauer der Behandlung „beträgt für die HBeAg-positive und HBeAg-negative CHB 180 Mikrogramm einmal wöchentlich über 48 Wochen.“[3] Eine längere Therapiedauer wird von einschlägigen europäischen Leitlinien wie der EASL-Leitlinie [4] oder auch dem NICE [5] nicht ausgeschlossen, sofern die Behandlung gut vertragen wird. Die EASL empfiehlt, eine PegIFN $\alpha$ -Behandlung unabhängig vom Ansprechen während der Therapie bis Woche 48 fortzusetzen, wenn sie gut vertragen wird.[4] Weiterhin heißt die Therapieempfehlung „for at least 48 weeks“.[4] Das NICE empfiehlt: „Consider stopping peginterferon alfa-2a if there is no decrease in HDV RNA after 6 months to 1 year of treatment. Otherwise, continue treatment and re-evaluate treatment response annually.“[5]

#### Behandlung mit Tenofovirafenamid

Tenofovirafenamid wird gemäß Fachinformation zur Behandlung chronischer Hepatitis B angewendet. Die empfohlene Dosis ist für „Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg): eine Tablette einmal täglich.“[6] „Jede Filmtablette enthält Tenofovirafenamidfumarat, entsprechend 25 mg Tenofovirafenamid.“[6]

#### Behandlung mit Tenofoviridisoproxil

Die empfohlene Dosis von Tenofoviridisoproxil gemäß Fachinformation „für die Behandlung von HIV oder chronischer Hepatitis B ist 245 mg (eine Filmtablette) einmal täglich“.[7]

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung*

(siehe Tabelle 3-4). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Bulevirtid	Alle Patienten der Zielpopulation	1x täglich eine Durchstechflasche kontinuierlich	365
Entecavir	Alle Patienten der Zielpopulation *	1x täglich eine Filmtablette oral kontinuierlich	365
Peginterferon alfa-2a	Alle Patienten der Zielpopulation *	1x wöchentlich eine Fertigspritze über mindestens einen Behandlungszyklus von 48 Wochen	48 bis 52
Tenofoviralfenamid	Alle Patienten der Zielpopulation *	1x täglich eine Filmtablette oral kontinuierlich	365
Tenofovirdisoproxil	Alle Patienten der Zielpopulation *	1x täglich eine Filmtablette oral kontinuierlich	365
* Therapie der Hepatitis B mit entweder Peginterferon alfa-2a oder einem Nukleosid/Nukleotid-Analogen			
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Bulevirtid	Alle Patienten der Zielpopulation	365	1 Durchstechflasche à 2 mg	365 Durchstechflaschen à 2 mg DDD noch nicht definiert
Entecavir	Alle Patienten der Zielpopulation *	365	1 Tablette à 0,5 mg bzw. 1 Tablette à 1 mg	365 Tabletten à 0,5 mg bzw. 365 Tabletten à 1 mg DDD = 0,5 mg
Peginterferon alfa-2a	Alle Patienten der Zielpopulation *	48	1 Fertigspritze à 180 µg	48 bis 52 Fertigspritzen à 180 µg DDD = 26 µg
Tenofoviralfenamid	Alle Patienten der Zielpopulation *	365	1 Tablette à 25 mg	365 Tabletten à 25 mg DDD = 25 mg
Tenofovirdisoproxil	Alle Patienten der Zielpopulation *	365	1 Tablette à 245 mg	365 Tabletten à 245 mg DDD = 0,245 g = 245 mg
* Therapie der Hepatitis B mit entweder Peginterferon alfa-2a oder einem Nukleosid/Nukleotid-Analogon				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die DDD-Angaben wurden jeweils dem aktuellen ATC-Index für den deutschen Arzneimittelmarkt entnommen.[8]

Hinsichtlich des Verbrauchs der Arzneimittel wird der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Durchstechflaschen, Tabletten und Fertigspritzen ermittelt. Es werden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Als Behandlungsdauer wird rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.

### Behandlung mit Bulevirtid

Gemäß Fachinformation ist für Bulevirtid die empfohlene Dosis 2 mg einmal täglich.[1]

### Behandlung mit Entecavir

Die empfohlene Dosis bei kompensierter Lebererkrankung ist für erwachsene Nukleosid-naive Patienten „0,5 mg einmal täglich zum Essen oder unabhängig von den Mahlzeiten. Für Lamivudin-refraktäre Patienten (d. h. mit Nachweis einer Virämie unter Lamivudin oder bei Auftreten von Schlüsselmutationen einer Lamivudin-Resistenz [LVDr], siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) ist die empfohlene Dosis für Erwachsene 1 mg einmal täglich, einzunehmen auf nüchternen Magen (mehr als 2 Stunden vor und mehr als 2 Stunden nach einer Mahlzeit).“[2]

### Behandlung mit Peginterferon alfa-2a

Die empfohlene Dosierung und Dauer der Behandlung „beträgt für die HBeAg-positive und HBeAg-negative CHB 180 Mikrogramm einmal wöchentlich über 48 Wochen.“[3]

### Behandlung mit Tenofoviralafenamid

Die empfohlene Dosis ist für „Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg): eine Tablette einmal täglich.“[6] „Jede Filmtablette enthält Tenofoviralafenamidfumarat, entsprechend 25 mg Tenofoviralafenamid.“[6]

### Behandlung mit Tenofovirdisoproxil

Die empfohlene Dosis von Tenofovirdisoproxil gemäß Fachinformation „für die Behandlung von HIV oder chronischer Hepatitis B ist 245 mg (eine Filmtablette) einmal täglich.“[7]

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-7 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese*

angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-7: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung * (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Bulevirtid	Bulevirtid 30x 2 mg Durchstechflasche: 14.212,37 € (PZN 16653371)	13.402,20 € [1,77 €; 808,40 €]
Entecavir	915,54 € (0,5 mg, 90 Stück, Festbetrag)  bzw. 929,88 € (1 mg, 90 Stück, Festbetrag)	842,23 € [1,77 €; 71,54 €] bzw. 855,44 € [1,77 €; 72,67 €]
Peginterferon alfa-2a	3.362,36 (180 µg, 12 Stück, PZN 03352610: Pegasys®)	3.131,89 € [1,77 €; 228,70 €]
Tenofovirafenamid	919,75 € (25mg, 3x30 Stück, PZN 12596682 bzw. Festbetrag)	846,11 € [1,77 €; 71,87 €]
Tenofovirdisoproxil	919,75 € (245 mg, 90 Stück, Festbetrag)	846,11 € [1,77 €; 71,87 €]
* jeweils unter Annahme von 19 % Mehrwertsteuer-Satz		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-7 sind die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel Bulevirtid auf Basis der im Jahr 2020 gültigen Arzneimittelpreisverordnung und der nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) gültigen Großhandelszuschläge aufgeführt worden. Gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde ein fixer Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 €

kalkuliert. Der Herstellerrabatt beträgt 7 % des Herstellerabgabepreises (netto). Der GKV-relevante Arzneimittelpreis wurde gemäß §130 und §130a SGB V wie folgt berechnet:

GKV-relevanter Arzneimittelpreis = Apothekenabgabepreis abzüglich Herstellerrabatt und abzüglich Apothekenrabatt.

Die Kosten für Bulevirtid betragen als Apothekenabgabepreis für eine Durchstechflasche mit 2 mg Bulevirtid 14.212,37 € gemäß Lauer-Taxe (<http://www.lauer-fischer.de>), unter Annahme von 19 % Mehrwertsteuer: mit 16 % ergeben sich 13.854,08 €. Zu berücksichtigen sind nach §130a Abs. 1 SGB V der Herstellerrabatt in Höhe von 7 % des Herstellerabgabepreises (netto) und nach §130 Abs. 1 SGB V ein Apothekenabschlag von 1,77 € je verschreibungspflichtigem Arzneimittel. Somit ergeben sich für Bulevirtid Kosten für die GKV in Höhe von  $14.212,37 \text{ €} - 808,40 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 13.402,20 \text{ €}$ .

Analog wurden die Kosten für die GKV für die anderen Arzneimittel berechnet. Patientenzuzahlungen wurden dabei durchgängig nicht berücksichtigt. Festbeträge wurden – wo verfügbar – entsprechend ihrer hervorgehobenen Bedeutung im AMNOG-Verfahren bevorzugt zur Berechnung der entstehenden Kosten für die GKV verwendet.[9] Die verbindlichen Modulvorgaben des G-BA für Modul 3 beinhalten eine entsprechende Verpflichtung: „Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden.“ (siehe erläuternder Text zu Abschnitt 3.3.3). Bei festbetragsgeregelten Substanzen wurden deshalb ausschließlich die Festbeträge – und nicht der Abgabepreis eines eventuell günstigeren Fertigarzneimittels – angegeben.

Die Kosten für die GKV wurden für Substanzen mit Festbetrag analog wie für Bulevirtid und nicht festbetragsgeregelte Substanzen berechnet, wobei neben dem Apothekenrabatt von 1,77 € jedoch 10 % Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V anfallen.

Bei Peginterferon alfa-2a fallen 188,75 € Rabatt für festbetragsfreie Arzneimittel (7 %) sowie gemäß Lauertaxe 39,95 € Preismoratoriums-Rabatt an.

**Hinweis:** Die im zweiten Halbjahr 2020 bestehende, befristete Mehrwertsteuersenkung von 19 % auf 16 % wurde **nicht** berücksichtigt, da deren Gültigkeit über diesen Zeitraum hinaus unklar ist. Es wurden 19 % Mehrwertsteuersatz durchgängig angenommen.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger

Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Bulevirtid	Alle Patienten der Zielpopulation	Keine	n.a.	n.a.
Entecavir	Alle Patienten der Zielpopulation *	Keine	n.a.	n.a.
Peginterferon alfa-2a	Alle Patienten der Zielpopulation *	Keine	n.a.	n.a.
Tenofovirafenamid	Alle Patienten der Zielpopulation *	Keine	n.a.	n.a.
Tenofovirdisoproxil	Alle Patienten der Zielpopulation *	Keine	n.a.	n.a.
* Therapie der Hepatitis B mit entweder Peginterferon alfa-2a oder einem Nukleosid/Nukleotid-Analogen n.a. = nicht anwendbar				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.[10]

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.[10]

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.[10]

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-8 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Keine	n.a.
n.a. = nicht anwendbar	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-8 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-9 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede*

*Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro</b>
Bulevirtid	Alle Patienten der Zielpopulation	Keine	n.a.
Entecavir	Alle Patienten der Zielpopulation *	Keine	n.a.
Peginterferon alfa-2a	Alle Patienten der Zielpopulation *	Keine	n.a.
Tenofoviralfenamid	Alle Patienten der Zielpopulation *	Keine	n.a.
Tenofovirdisoproxil	Alle Patienten der Zielpopulation *	Keine	n.a.
* Therapie der Hepatitis B mit entweder Peginterferon alfa-2a oder einem Nukleosid/Nukleotid-Analogon n.a. = nicht anwendbar			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

*Geben Sie in Tabelle 3-11 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

Tabelle 3-11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro **
Bulevirtid	Alle Patienten der Zielpopulation	163.060,10 €	Keine	Keine	163.060,10 €
Entecavir	Alle Patienten der Zielpopulation *	3.415,71 € bis 3.469,28 €	Keine	Keine	3.415,71 € bis 3.469,28 €
Peginterferon alfa-2a	Alle Patienten der Zielpopulation *	12.527,56 € bis 13.571,52 €	Keine	Keine	12.527,56 € bis 13.571,52 €
Tenofovir- alafenamid	Alle Patienten der Zielpopulation *	3.431,45 €	Keine	Keine	3.431,45 €
Tenofovir- disoproxil	Alle Patienten der Zielpopulation *	3.431,45 €	Keine	Keine	3.431,45 €
* Therapie der Hepatitis B mit entweder Peginterferon alfa-2a oder einem Nukleosid/Nukleotid-Analogon ** jeweils unter Annahme von 19% Mehrwertsteuer-Satz					

Zunächst wurden die Kosten für eine Jahrestherapie mit dem jeweiligen Arzneimittel berechnet. Dazu wurden die in Tabelle 3-7 angegebenen Packungspreise verwendet und aus dem in Tabelle 3-6 berechneten Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient die jährlich benötigte Stückzahl entnommen. Da es sich bei der Therapie um die Dauertherapie einer chronischen Erkrankung handelt, wurde kein Verwurf bei Packungen angesetzt und – im Einklang mit den Wirtschaftlichkeitsempfehlungen der geltenden Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) – jeweils die größte Packungsgröße zu Grunde gelegt.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Zulassung von Bulevirtid hebt innerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets „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“ keine Patientengruppe speziell hervor, bei der der Nutzen der Therapie größer oder geringer wäre.[1] Basierend auf dem therapeutischen Bedarf, der sich aus der Zielpopulation und den bisherigen Therapiemöglichkeiten ergibt (siehe Abschnitt 3.2.2), lässt sich kein Versorgungsanteil ableiten. Die Population wurde bereits bei der Bestimmung der Größe der Zielpopulation berücksichtigt.

Wie bei allen neu eingeführten Arzneimitteln ist ein mit der Zeit zunehmender Versorgungsanteil zu erwarten. Dieser lässt sich jedoch schwer wissenschaftlich fundiert quantifizieren, umso mehr als bereits die Größe der (maximalen) Zielpopulation eine nicht unerhebliche Spanne aufweist. Aufgrund des Zusatznutzens von Bulevirtid und fehlenden Therapiealternativen für die Patienten (siehe Modul 4 A und Abschnitt 3.2.2) ist ein gewisser Grad an Patientenpräferenz für Bulevirtid anzunehmen. Eine verlässliche quantitative Angabe hierzu ist nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin jedoch schwierig und es liegen hinsichtlich Patientenpräferenzen keine verlässlichen Daten mit hohen Evidenzgraden vor.

#### Kontraindikationen

Bulevirtid muss unter Beachtung der in der Fachinformation gelisteten Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen eingesetzt werden. Kontraindikationen betreffen primär Hypersensitivität gegenüber der aktiven Substanz oder einer der Substanzen des Produkts.[1] Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen betreffen insbesondere das Vorliegen einer dekompensierten Leberzirrhose, Exazerbation nach Behandlungsende, asymptomatischen Anstieg der Gallensalze, Risiken im Zusammenhang mit der subkutanen Injektion sowie Koinfektion mit dem humanen Immunschwächevirus und dem Hepatitis-C-Virus. Insgesamt wird hieraus jedoch keine Änderung des Versorgungsanteils mit Bulevirtid erwartet.

### Therapieabbrüche

In den zur Zulassung führenden Studien MYR 202 und MYR 203 brachen unter Bulevirtid keine Patienten wegen unerwünschten Ereignissen die Studie ab (siehe Modul 4 A). Es kann auf Grund dieser Studiendaten angenommen werden, dass unter Bulevirtid nur geringe Änderungen des Versorgungsanteils wegen eines Therapieabbruchs erfolgen werden. Reale Versorgungsdaten hierzu liegen allerdings noch nicht vor.

### Datenbasis

Wie bei der Darstellung der Inzidenz und Prävalenz im Detail dargelegt, ist die Datenbasis zur Epidemiologie beschränkt. Eine besondere Rolle spielt hierbei, dass insbesondere für Deutschland nur wenige bevölkerungsbasierte Untersuchungen zu chronischer HDV-Infektion vorliegen und bei anderen Datenquellen verschiedene Verzerrungen möglich oder wahrscheinlich sind, beispielsweise für Hochrisikopopulation und Tertiärzentrums-Daten (siehe Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4). Auch die Schätzung von Versorgungsanteilen ist aufgrund der begrenzten Datenbasis – bei seltener Erkrankung – nur eingeschränkt möglich.

### Patientenpräferenzen

Es kann keine ausreichend evidenzbasierte Aussage zu Patientenpräferenzen bezüglich einer Therapie mit Bulevirtid gemacht werden. Allerdings ist angesichts der ungünstigen Ausgangssituation und Prognose sowie fehlenden Therapiealternativen eine Präferenz zu Gunsten einer Therapie mit Bulevirtid zu erwarten. Inwiefern dies den Versorgungsanteil beeinflusst, ist nicht verlässlich quantifizierbar.

### Ambulante vs. stationäre Versorgung

Als medikamentöse Therapie bei einer chronischen Erkrankung wird Bulevirtid voraussichtlich überwiegend ambulant eingesetzt werden. Allerdings erfolgen bei einem gewissen Anteil der Patienten aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes auch stationäre Aufenthalte. Dies ist hinsichtlich der Versorgung und ambulanten GKV-Kosten relevant, liefert aber keinen quantifizierbaren Hinweis auf eine Änderung des Versorgungsanteils mit Bulevirtid.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gegenüber der maximalen Zielpopulation und den dargestellten Kosten in Abschnitt 3.3.5 werden geringere Gesamtkosten für die GKV erwartet. Begründet ist dies durch den zu erwartenden geringen Versorgungsanteil von Bulevirtid, vor allem aufgrund einer nur allmählichen Marktdurchdringung. Darüber hinaus bestehen die dargestellten Unsicherheiten, die insgesamt eher zu einer Überschätzung der Größe der Zielpopulation führen. Eine exakte Quantifizierung des zu erwartenden Versorgungsanteils mit Bulevirtid ist derzeit aber wissenschaftlich fundiert nicht möglich.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Alle Angaben zum Behandlungsmodus und die Angaben über die zusätzlich notwendigen Untersuchungen wurden der jeweiligen Fachinformation entnommen (www.fachinfo.de bzw. Herstellerseite bzw. Seiten der EMA). Da es sich um eine chronische Erkrankung und entsprechend um eine dauerhafte Therapie handelt, wurde von einer im Jahresverlauf durchgängigen Verordnung der Arzneimittel ausgegangen. Arzneimittelpreise wurden auf Grundlage der Lauer-Taxe (www.lauer-fischer.de; Stand 04.05.2020), den Daten des GKV-Spitzenverbands zu den Arzneimitteln mit Festbetrag sowie der im Jahr 2020 gültigen Arzneimittelpreisverordnung sowie gesetzlichen Grundlagen gemäß SGB V berechnet.

Die Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf der Fachinformation zu Bulevirtid sowie den in Modul 4 A dargestellten Studien. Es wurde weiterhin in Handsuche eine Recherche zu Beschlüssen und Informationen des G-BA (<http://www.g-ba.de>), des GKV-Spitzenverbandes (<http://www.gkv-spitzenverband.de>) und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (<http://www.kbv.de>) durchgeführt. Eine orientierende Literatursuche (Freihandsuche) erfolgte zusätzlich in den Datenbanken Medline und Embase, insbesondere zur Fragestellung neuer Evidenz aus Leitlinien und systematischen Reviews.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. MYR GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Hepcludex [online]. 6.2020. [Aufgerufen am 25.08.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hepcludex-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hepcludex-epar-product-information_de.pdf).
2. Bristol-Myers Squibb (BMS). Fachinformation Baraclude (Entecavir) [online]. 4.2020. [Aufgerufen am 21.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009794>.
3. Roche. Fachinformation Pegasys (Peginterferon alfa-2a) [online]. 5.2020. [Aufgerufen am 21.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006737>.
4. 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.
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hepatitis B (chronic): diagnosis and management [online]. 2013 - Update 2017. [Aufgerufen am 22.07.2020]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg165/resources/hepatitis-b-chronic-diagnosis-and-management-pdf-35109693447109>.
6. Gilead. Fachinformation Vemlidy (Tenofovirafenamid) [online]. 12.2019. [Aufgerufen am 21.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021486>.
7. Heumann. Fachinformation Tenofovirdisoproxil [online]. 2.2020. [Aufgerufen am 21.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022277>.

8. WIdO. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt [online]. 2020. [Aufgerufen am 22.07.2020]. URL: [https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Bilder/Publicationen\\_Produnkte/Arzneimittel-Klassifikation/ATC\\_2020/ATC\\_GKV-AI\\_2020.zip](https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Bilder/Publicationen_Produnkte/Arzneimittel-Klassifikation/ATC_2020/ATC_GKV-AI_2020.zip).
9. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname - Stand: 15.07.2020 [online]. 2020. [Aufgerufen am 22.07.2020]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/festbetrage-und-zuzahlungen/>.
10. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tenofoviralfenamid (Neubewertung nach Fristablauf) [online]. 2019. [Aufgerufen am 06.03.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5648/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Tenofoviralfenamid\\_D-394\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5648/2019-03-22_AM-RL-XII_Tenofoviralfenamid_D-394_TrG.pdf).

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gemäß Fachinformation wird Bulevirtid “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)” angewendet.[1] Nachfolgend finden sich die relevanten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation für Bulevirtid [1]:

#### **“4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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

#### Dosierung

*Bulevirtid sollte einmal täglich (alle 24 Stunden  $\pm$  4 Stunden) in einer Dosierung von 2 mg durch subkutane Injektion als Monotherapie oder in Kombination mit einem Nukleosid-/Nukleotidanalogen zur Behandlung der HBV-Grundinfektion verabreicht werden.*

*Für Informationen zur gleichzeitigen Anwendung mit den Nukleosid-/Nukleotidanaloga zur Behandlung der HBV-Infektion siehe Abschnitt 4.4.*

#### *Behandlungsdauer*

*Die optimale Behandlungsdauer ist nicht bekannt. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie dies mit einem klinischer 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.

#### Besondere Patientengruppen

##### *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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

##### *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.

#### Art der Anwendung

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.

Die im Karton enthaltenen „Anweisungen für den Anwender“ müssen vom Patienten sorgfältig beachtet werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### HDV- und HBV-Genotyp

Der HDV-Genotyp 1 war in der Population der klinischen Studien vorherrschend. Es ist nicht bekannt, ob der HDV- oder HBV-Genotyp die klinische Wirksamkeit von Bulevirtid beeinflusst.

##### Dekompensierte Lebererkrankung

Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von Bulevirtid bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose sind nicht erwiesen. Die Anwendung bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung wird nicht empfohlen.

##### Koinfektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV)

Die zugrundeliegende HBV-Infektion sollte gleichzeitig gemäß den aktuellen Behandlungsleitlinien behandelt werden. In der klinischen Studie MYR202 wurden nur Patienten mit Anzeichen einer aktiven Hepatitis trotz Behandlung mit Nukleosid-/Nukleotidanaloga eingeschlossen; Tenofoviridisoproxilfumarat wurde zusammen mit Bulevirtid angewendet. Eine engmaschige Überwachung der HBV-DNA-Konzentrationen wird empfohlen.

#### Hepatitis-Exazerbationen nach Behandlungsende

Das Absetzen der Behandlung mit Bulevirtid kann zu einer Reaktivierung der HDV- und HBV-Infektion und zu einer Exazerbation der Hepatitis führen. Bei Abbruch der Behandlung sind die Leberfunktion (einschließlich der Transaminasenspiegel) sowie die HBV-DNA- und HDV-RNA-Viruslast sorgfältig zu überwachen.

#### Erhöhung der Gallensalze

Eine asymptomatische und dosisabhängige Erhöhung der Gallensalze im Serum wurde im Zusammenhang mit Bulevirtid sehr häufig beobachtet. Diese Erhöhung ist nach Absetzen der Behandlung reversibel. Dies ist bei der Mehrheit der Patienten unter Berücksichtigung des Wirkmechanismus von Bulevirtid zu erwarten; bei diesem wird durch Inaktivierung des NTCP (Natriumtaurocholat-kotransportierendes Polypeptid)-Rezeptors der Transport von Gallensäure aus dem Pfortaderblut in die Hepatozyten blockiert. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann die Erhöhung der Gallensalze stärker ausfallen.

Es liegen keine Daten zu den Langzeitauswirkungen (über > 48 Wochen gemessenen) der durch Bulevirtid induzierten Erhöhung der Gallensalze vor (siehe Abschnitt 4.8).

#### **Reaktionen an der Injektionsstelle**

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.

#### Koinfektion mit dem humanen Immunschwächevirus und dem Hepatitis-C-Virus:

Es liegen keine Daten zu Patienten mit HIV- oder HCV-Koinfektion vor.

#### Sonstige Bestandteile:

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

In vitro wurde gezeigt, dass bestimmte Arzneimittel das Ziel von Bulevirtid, das Natriumtaurocholat-kotransportierende Polypeptid (NTCP), inhibieren können. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel (z. B. Sulfasalazin, Irbesartan, Ezetimib, Ritonavir und Ciclosporin A) wird nicht empfohlen.

Als Vorsichtsmaßnahme ist eine engmaschige klinische Überwachung angezeigt, wenn NTCP-Substrate (z. B. Estron-3-sulfat, Fluvastatin, Atorvastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Schilddrüsenhormone) gleichzeitig mit Bulevirtid angewendet werden. Nach Möglichkeit ist die gleichzeitige Anwendung dieser Substrate zu vermeiden.

In vitro wurde eine Inhibition von OATP1B1/3-Transportern durch Bulevirtid beobachtet, jedoch nur bei einer Konzentration von  $\geq 0,5 \mu\text{M}$ , die in vivo nur nach Anwendung hoher Bulevirtid-Dosen (10 mg subkutan) erreicht wird. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt. Als Vorsichtsmaßnahme ist eine engmaschige klinische Überwachung angezeigt, wenn OATP1B1/3-Substrate (z. B. Atorvastatin, Bosentan, Docetaxel, Fexofenadin, Glecaprevir, Glyburid (Glibenclamid), Grazoprevir, Nateglinid, Paclitaxel, Paritaprevir, Pitavastatin, Pravastatin, Repaglinid, Rosuvastatin, Simeprevir, Simvastatin, Olmesartan, Telmisartan, Valsartan, Voxilaprevir) gleichzeitig angewendet werden. Nach Möglichkeit ist die gleichzeitige Anwendung dieser Substrate zu vermeiden.

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

*In vitro* wurde bei klinisch relevanten Konzentrationen keine CYP-Inhibition durch Bulevirtid beobachtet. In einer klinischen Studie wurde in Kombination mit hoch dosiertem Bulevirtid (10 mg) und Tenofovir (245 mg) ein Anstieg des geometrischen mittels der partiellen AUC<sub>2-4h</sub>-Werte von gleichzeitig angewendetem Midazolam (CYP3A4-Substrat) um ca. 40 % beobachtet, während bei Tenofovir allein keine signifikanten Auswirkungen auf die AUC<sub>2-4h</sub> von Midazolam nachgewiesen wurden. Als Vorsichtsmaßnahme ist eine engmaschige klinische Überwachung für gleichzeitig angewendete Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite angezeigt, die empfindliche CYP3A4-Substrate sind (z. B. Ciclosporin, Carbamazepin, Simvastatin, Sirolimus und Tacrolimus).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Bulevirtid bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität schließen.

Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, die Anwendung von Bulevirtid während der Schwangerschaft sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütung anwenden, zu vermeiden.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bulevirtid beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Daher sollte die Entscheidung, ob gestillt/abgestillt oder ob die Therapie mit Bulevirtid abgesetzt/nicht angewendet werden soll, unter Berücksichtigung der Vorteile des Stillens für das Kind im Vergleich zum Nutzen der Therapie für die Mutter getroffen werden.

##### Fertilität

Humandaten über die Auswirkungen von Bulevirtid auf die Fertilität liegen nicht vor. In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen von Bulevirtid auf das Paarungsverhalten und die Fertilität von männlichen und weiblichen Tieren festgestellt.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Das Arzneimittel hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sind zu informieren, dass während der Behandlung mit Bulevirtid über Schwindelgefühl berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren asymptomatische, dosisabhängige und reversible (nach Absetzen der Behandlung) Erhöhung der Gallensalze (sehr häufig) und Reaktionen an der Injektionsstelle (häufig) (siehe Abschnitt 4.4).

Die am häufigsten gemeldete schwerwiegende Nebenwirkung war eine Exazerbation der Hepatitis nach Absetzen von Bulevirtid, die möglicherweise mit einem Virus-Rebound nach Absetzen der Behandlung im Zusammenhang stand (siehe Abschnitt 4.4).

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Häufige und sehr häufige Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und absoluter Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

<i>MedDRA-Systemorganklasse</i>	<i>Nebenwirkungen</i>	
	<i>Sehr häufig (≥ 1/10)</i>	<i>Häufig (≥ 1/100, &lt; 1/10)</i>
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		<i>Anämie Eosinophilie Leukopenie Lymphopenie Neutropenie Retikulozytopenie Thrombozytopenie</i>
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		<i>Schwindelgefühl Kopfschmerzen Somnolenz</i>
<i>Herzerkrankungen</i>		<i>Tachykardie</i>
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		<i>Aufgetriebener Bauch Übelkeit</i>
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		<i>Erythem Hyperhidrosis Pruritus Ausschlag</i>
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>		<i>Arthralgie Muskelspasmen</i>
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		<i>Hämaturie</i>
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		<i>Ermüdung Grippeähnliche Erkrankung Erythem an der Injektionsstelle Hämatom an der Injektionsstelle Jucken an der Injektionsstelle Dermatitis an der Injektionsstelle Lokale Reaktion</i>
<i>Untersuchungen</i>	<i>Gesamt-Gallensalz erhöht</i>	<i>ALT erhöht Amylase erhöht AST erhöht Bilirubin im Blut erhöht Kreatinin im Blut erhöht GT erhöht Hämoglobin erhöht INR erhöht Lipase erhöht Neutrophilenzahl erniedrigt</i>

*Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:**ALT-Erhöhungen*

*Der Großteil der ALT-Erhöhungen wurde nach Behandlungsende berichtet und hängt möglicherweise mit einer Exazerbation der Hepatitis nach Absetzen der antiviralen Behandlung zusammen.*

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

*Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.*

#### **4.9 Überdosierung**

*Es liegen keine Daten zu einer Bulevirtid-Überdosierung beim Menschen vor. Im Falle einer Überdosierung muss der Patient auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden und bei Bedarf die unterstützende Standardbehandlung erhalten.“*

Aus der Fachinformation (Abschnitt 4.2) ergibt sich für die Qualifikation der behandelnden Ärztinnen und Ärzte die Empfehlung, dass die Behandlung nur durch einem Arzt eingeleitet werden darf, der in der Behandlung von Patienten mit HDV-Infektionen erfahren ist. Es ergeben sich keine besonderen Anforderungen zur durchzuführenden Diagnostik, der Infrastruktur oder der Behandlungsdauer. Für Details zu Risiko-Minimierungs-Maßnahmen siehe Abschnitt 3.4.4.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

#### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht mit eingeschränkter ärztlicher Verschreibung (siehe Abschnitt 3.4.1).[1]

In der SmPC [1] wird unter Annex IIc basierend auf dem European Public Assessment Report für Bulevirtid als sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgeführt [2]:

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Für weitere Maßnahmen zum sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels wird auf den folgenden Abschnitt 3.4.3 verwiesen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

In der SmPC [1] wird unter Annex IIc basierend auf dem European Public Assessment Report für Bulevirtid [2] unter den Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels auf folgende Maßnahmen verwiesen:

- Risk Management Plan (Details siehe Abschnitt 3.4.4)

Basierend auf den Anforderungen der EMA wurden keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung veranlasst.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

#### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der Risk-Management-Plan (RMP), der Bestandteil der Zulassung ist, beschreibt die Aktivitäten des pharmazeutischen Unternehmers, um die Risiken bei der Anwendung von Bulevirtid zu minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch zu sichern.

Der EPAR legt fest, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durchführt. [1],[2]

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung). [1],[2]

Folgende Anforderungen wurden als Aktivitäten des pharmazeutischen Unternehmens festgelegt, um die Risiken bei der Anwendung von Bulevirtid zu minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch zu sichern.[3] Zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“) sind in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans [3]

folgende Risiken beschrieben, auf die im European Public Assessment Report (EPAR) [2] verwiesen wird:

Tabelle 3-12: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikokommunikation (routinemäßig und zusätzlich)	Maßnahmen zur Risikominimierung und spezifische klinische Maßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)
<b>Bedeutende identifizierte Risiken</b>		
Hepatitis-Exazerbationen nach Behandlungsende	Routine Risikokommunikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.4 Nebenwirkungen</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Empfehlung zum Routine-Monitoring von HBV DNA, HBV RNA und ALT nach Behandlungsende von Bulevirtid</li> <li>• Weitere Routine Risikominimierungsmaßnahmen: keine</li> </ul>
<b>Bedeutende potentielle Risiken</b>		
-	-	-
<b>Fehlende Information</b>		
Langzeit Sicherheit einer Erhöhung der Gallensalze	Routine Risikokommunikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.4 Nebenwirkungen</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Empfehlung zum Routine-Monitoring von Serum Gallensalz-Spiegeln während und nach Ende der Behandlung</li> <li>• Weitere Routine Risikominimierungsmaßnahmen: keine</li> </ul>
Verwendung bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung	Routine Risikokommunikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.4 Nebenwirkungen</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine Risikominimierungsmaßnahmen: keine</li> <li>• Weitere Routine Risikominimierungsmaßnahmen: keine</li> </ul>
Verwendung bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose	Routine Risikokommunikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.4 Nebenwirkungen</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine Risikominimierungsmaßnahmen: keine</li> <li>• Weitere Routine Risikominimierungsmaßnahmen: keine</li> </ul>

Das CHMP war der Meinung, dass folgende zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen benötigt werden, um zusätzlich zur Routine-Pharmakovigilanz einige der Sicherheitsbedenken weiter zu untersuchen [1], sowie [2, 3]:

Beschreibung	Fälligkeitsdatum
Datenerhebung durch die Teilnahme am MYR-HDV-Register	-
MYR204 – Eine multizentrische, offene, randomisierte klinische Phase-IIb-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bulevirtid in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa-2a bei Patienten mit chronischer Hepatitis Delta	28. Februar 2023
MYR301 – Eine multizentrische, offene, randomisierte klinische Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bulevirtid bei Patienten mit chronischer Hepatitis Delta	28. Februar 2025

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für die dargestellten Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem Risk-Management-Plan abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bekannt.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beruhen entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA auf den Informationen aus der Fachinformation, dem EPAR der EMA sowie den darin enthaltenen Informationen zum Risk-Management-Plan, der für die Überwachung der Behandlung mit Bulevirtid implementiert ist. Darüber hinaus wurden die Webseiten der EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) und des BfArM (<http://www.bfarm.de/>) auf Informationen zu Bulevirtid bzw. HEPCLUDEX® durchsucht.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. MYR GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Hepcludex [online]. 6.2020. [Aufgerufen am 25.08.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hepcludex-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hepcludex-epar-product-information_de.pdf).
2. European Medicines Agency (EMA) / CHMP. Assessment report Hepcludex EMEA/H/C/004854/0000 [online]. 2020. [Aufgerufen am 24.08.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hepcludex-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hepcludex-epar-public-assessment-report_en.pdf).
3. European Medicines Agency (EMA) / CHMP. Summary of risk management plan for Bulevirtide [online]. 2020. [Aufgerufen am 24.08.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/hepcludex-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/hepcludex-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf).

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-13: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	keine	n.a.	n.a.
n.a. = nicht anwendbar			

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Der Stand der Fachinformation zu Bulevirtid ist Juni 2020.[1]

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.*

In der Fachinformation zu Bulevirtid ist zu dessen Anwendung keine zwingend erforderliche ärztliche Leistung vorgesehen, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.[1]

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Es wurde der EBM Gesamt - Stand 3. Quartal 2020 verwendet.[2]

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. MYR GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Hepcludex [online]. 6.2020. [Aufgerufen am 25.08.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hepcludex-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hepcludex-epar-product-information_de.pdf).

2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 3. Quartal 2020 [online]. 2020. [Aufgerufen am 22.07.2020]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_\\_\\_Stand\\_3.\\_Quartal\\_2020.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt___Stand_3._Quartal_2020.pdf).