



IQWiG-Berichte – Nr. 1000

Bulevirtid (chronische Hepatitis D) –

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G20-19
Version: 1.0
Stand: 27.11.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Bulevirtid (chronische Hepatitis D) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

31.08.2020

Interne Auftragsnummer

G20-19

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Christoph F. Dietrich, Kliniken Hirslanden Bern

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Stefan Kobza
- Anja Schwalm

Schlagwörter: Bulevirtid, Hepatitis D – Chronische, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Bulevirtide, Hepatitis D – Chronic, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	9
3.2.1 Behandlungsdauer	9
3.2.2 Verbrauch	9
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	10
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	10
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	10
3.2.6 Versorgungsanteile	11
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	12
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	13
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	14
5 Literatur	15
Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	12
Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HBsAg	Hepatitis-B-s-Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HBV-DNA	Hepatitis-B-Virus-Desoxyribonukleinsäure
HDV	Hepatitis-Delta-Virus
HDV-RNA	Hepatitis-Delta-Virus-Ribonukleinsäure
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IE	Internationale Einheiten
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Bulevirtid ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus(HDV)-Infektion. Bulevirtid ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen €beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die chronische Hepatitis Delta, auch als chronische Hepatitis D bezeichnet, stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

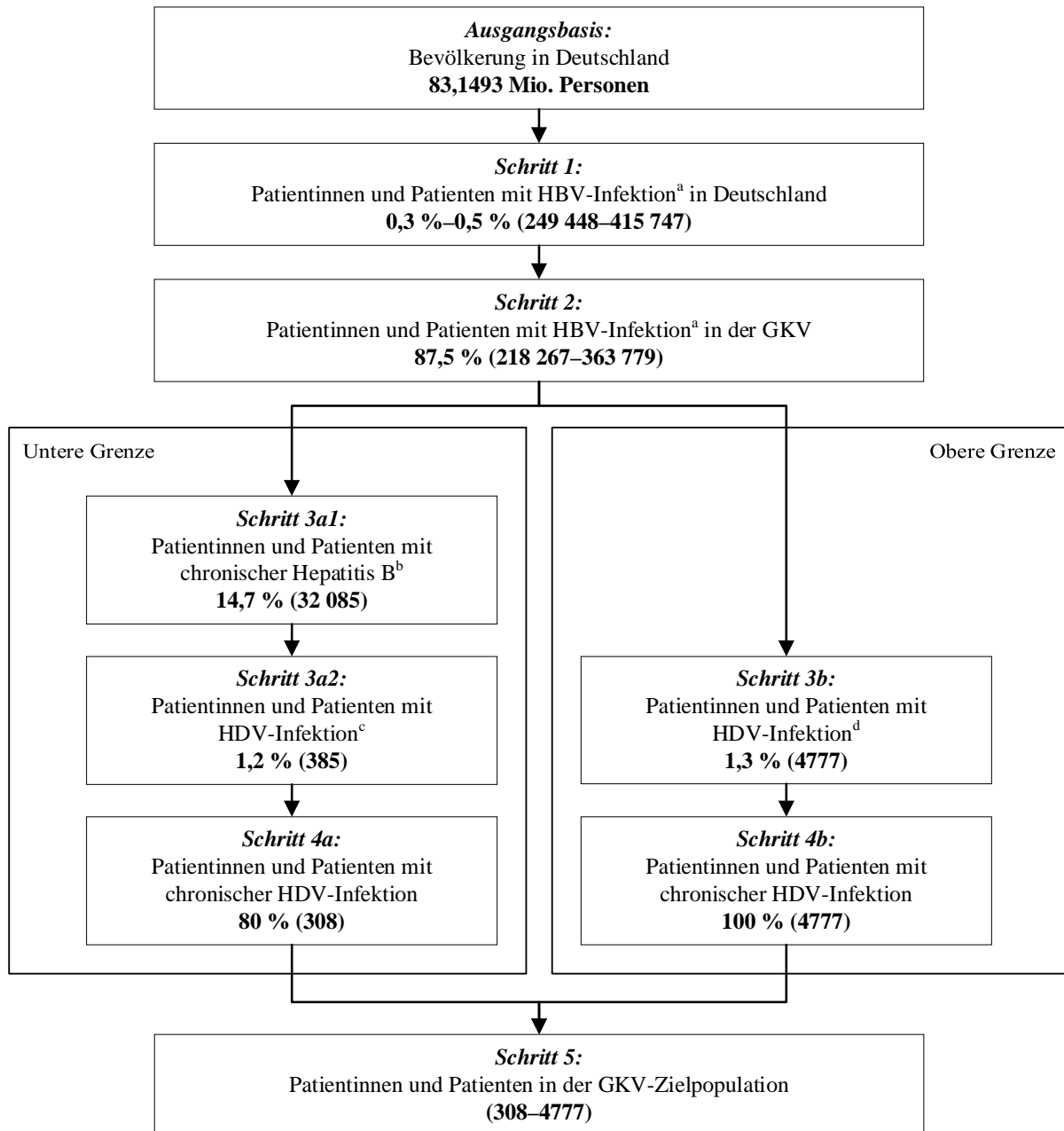
Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Zulassung von Bulevirtid. Demnach wird Bulevirtid zur Behandlung einer chronischen HDV-Infektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-Ribonukleinsäure (HDV-RNA) getestet wurden, angewendet [2].

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liefert der pU die folgenden 3 so von ihm benannten Ansätze (Ergebnis jeweils in Klammern):

- 1) Literaturansatz (308 bis 1055 Patientinnen und Patienten)
- 2) Inzidenzansatz (1657 bis 2071 Patientinnen und Patienten)
- 3) Prävalenz-Verhältnis-Ansatz (2293 bis 4777 Patientinnen und Patienten)

Da der pU für die GKV-Zielpopulation als untere Grenze die niedrigste der genannten Anzahlen (untere Grenze aus dem Literaturansatz: 308 Patientinnen und Patienten) und als obere Grenze die höchste der genannten Anzahlen (obere Grenze aus dem Prävalenz-Verhältnis-Ansatz: 4777 Patientinnen und Patienten) heranzieht, wird im Folgenden ausschließlich die Herleitung dieser beiden Anzahlen dargestellt und bewertet. Die Herleitung erfolgt über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a: vom pU durch das Vorliegen eines HBsAg-Nachweises operationalisiert

b: vom pU durch das Vorliegen einer HBV-Last von über 2000 IE/ml operationalisiert

c: vom pU veranschlagter Anteilswert bezieht sich auf Patientinnen und Patienten mit Nachweis von HDV-Antikörpern

d: vom pU veranschlagter Anteilswert ist ein Quotient aus für das Jahr 2018 gemeldeten Hepatitis-Delta- und Hepatitis-B-Neuinfektionen

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HBsAg: Hepatitis-B-s-Antigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; HDV: Hepatitis-Delta-Virus; IE: Internationale Einheiten; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit HBV-Infektion in Deutschland

Als Ausgangsbasis gibt der pU für die Bevölkerung in Deutschland eine Anzahl von 83,1493 Millionen Personen an. Da die Voraussetzung einer HDV-Infektion eine Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) ist [3], schätzt der pU zunächst die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit HBV-Infektion, deren Vorliegen er durch einen Nachweis des Hepatitis-B-s-Antigens (HBsAg) operationalisiert. Der pU nimmt für die Bevölkerung Deutschlands als untere Grenze des HBsAg-Anteilswerts 0,3 % (entspricht 249 448 Patientinnen und Patienten) und als obere Grenze 0,5 % (entspricht 415 747 Patientinnen und Patienten) an. Diese Spanne entspricht dem in einer Übersichtsarbeit von Hofstraat et al. [4] angegebenen 95 %-Konfidenzintervall, das wiederum das gepoolte Ergebnis auf Basis der Angaben von 3 Primärquellen für Deutschland [5-7] darstellt. Bei den zugrunde liegenden Personen handelte es sich um

- eine zwischen den Jahren 2008 und 2011 repräsentative Bevölkerungsstichprobe (der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland) von 18- bis 79-Jährigen (n = 7047), für die in diesem Zeitraum die Grenzen des 95 %-Konfidenzintervalls für die Prävalenz von Antikörpern gegen das Hepatitis-B-c-Antigen und gegen das HBsAg 0,2 % und 0,6 % betragen [5],
- im Jahr 2002 aus dem Einwohnermelderegister der Stadt Leutkirch (Südwestdeutschland) ausgewählte Personen (populationsbasierte Zufallsstichprobe) von 18 bis 65 Jahren (n = 2256), für die die Prävalenz von Antikörpern gegen das HBsAg 0,7 % betrug [6] und
- alle gesetzlich krankenversicherten Personen, die in den Jahren 2012 und 2013 am Programm „Check-Up 35+“ in Nordrhein-Westfalen teilgenommen haben (n = 21 008), von denen nahezu alle mindestens 35 Jahre alt waren und für die die HBsAg-Prävalenz 0,52 % betrug [7].

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit HBV-Infektion in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,5 % ermittelt der pU eine Anzahl von 218 267 bis 363 779 Patientinnen und Patienten mit HBV-Infektion in der GKV.

Die weitere Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation wird getrennt für die untere Grenze (Schritte 3a1, 3a2 und 4a) und die obere Grenze (Schritte 3b und 4b) dargestellt.

Untere Grenze

Schritt 3a1: Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis B

Der pU operationalisiert das Vorliegen einer chronischen Hepatitis B durch eine Behandlungsbedürftigkeit, die der von ihm zitierten Leitlinie zufolge bei einer HBV-Last von über 2000 Internationalen Einheiten (IE)/ml, erhöhter Alanin-Aminotransferase(ALT)-Spiegel und / oder zumindest moderaten histologischen Läsionen vorliegt, wobei alle zirrhotischen Patientinnen

und Patienten mit nachweisbarer HBV-Desoxyribonukleinsäure (HBV-DNA) behandelt werden sollten [8]. Der für Patientinnen und Patienten mit einer HBV-Last von über 2000 IE/ml vom pU veranschlagte Anteilswert von 14,7 % basiert auf der Publikation von Wolfram et al. [7] und bezieht sich auf Teilnehmerinnen und Teilnehmer des Programms „Check-Up 35+“ mit HBsAg-Nachweis (siehe letzten Aufzählungspunkt zu Schritt 1 für weitere Angaben zur Population). Für die untere Grenze gibt der pU somit eine Anzahl von 32 085 Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis B in der GKV an.

Schritt 3a2: Patientinnen und Patienten mit HDV-Infektion

Für den Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit HDV-Infektion zieht der pU eine Publikation von Juhl et al. [9] heran. Darin werden Ergebnisse einer Auswertung von Blutspenden zwischen den Jahren 2013 und 2017 von 44 184 Personen in Lübeck und Kiel präsentiert, von denen 167 eine akute / chronische oder ausgeheilte HBV-Infektion aufwiesen. Davon wiederum wiesen 2 Personen (1,2 %) HDV-Antikörper auf. Für die untere Grenze gibt der pU somit eine Anzahl von 385 Patientinnen und Patienten mit HDV-Infektion in der GKV an.

Schritt 4a: Patientinnen und Patienten mit chronischer HDV-Infektion

Für Patientinnen und Patienten mit HDV-Infektion veranschlagt der pU auf Basis einer Angabe in dem narrativen Review von Da et al. aus dem Jahr 2019 [10] als untere Grenze einen Anteilswert von 80 % für einen chronischen Verlauf. Für die untere Grenze gibt der pU somit eine Anzahl von 308 Patientinnen und Patienten mit chronischer HDV-Infektion in der GKV an.

Obere Grenze

Schritt 3b: Patientinnen und Patienten mit HDV-Infektion

Der pU gibt an, einer Abfrage von Daten vom 22.07.2020 auf der Website [SurvStat@RKI 2.0 \(https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx\)](https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx) des Robert Koch-Instituts für das Jahr 2018 eine Anzahl von 60 Hepatitis-Delta-Neuinfektionen und 4569 Hepatitis-B-Neuinfektionen entnommen zu haben. Den Quotienten aus den Hepatitis-Delta- und den Hepatitis-B-Neuinfektionen (1,3 %) multipliziert der pU mit dem Ergebnis (obere Grenze) aus Schritt 2. Für die obere Grenze gibt der pU somit eine Anzahl von 4777 Patientinnen und Patienten mit HDV-Infektion in der GKV an.

Schritt 4b: Patientinnen und Patienten mit chronischer HDV-Infektion

Für Patientinnen und Patienten mit HDV-Infektion veranschlagt der pU auf Basis einer Angabe in dem narrativen Review von Da et al. aus dem Jahr 2019 [10] als obere Grenze einen Anteilswert von 100 % für einen chronischen Verlauf. Für die obere Grenze gibt der pU somit eine Anzahl von 4777 Patientinnen und Patienten mit chronischer HDV-Infektion in der GKV an.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU gibt als Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation eine Spanne an, deren untere Grenze (308) das Ergebnis aus Schritt 4a und deren obere Grenze (4777) das Ergebnis aus Schritt 4b ist.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind mit Unsicherheit behaftet, die auch nicht durch die Herleitung des pU zu weiteren Anzahlen der Patientinnen und Patienten in den 3 von ihm dargestellten Ansätzen ausgeräumt wird. Der pU gibt selbst an, dass die Einschränkung auf Erwachsene mit kompensierter Lebererkrankung nicht berücksichtigt wurde. Weitere maßgebliche Gründe für die Unsicherheit werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1

Der vom pU veranschlagten Spanne des HBsAg-Anteilswerts liegen Daten der Jahre 2002 bis 2013 zugrunde. Beispielsweise infolge von seit dem Jahr 2015 veränderten Zuzügen von Personen aus Endemiegebieten ist nicht auszuschließen, dass der HBsAg-Anteilswert inzwischen außerhalb der vom pU veranschlagten Spanne liegt. Angaben des Robert Koch-Instituts zufolge haben die Fallzahlen von Personen mit HBV-Infektion seit dem Jahr 2015 deutlich zugenommen [11].

Zu Schritt 3a1

Einerseits ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten zusätzlich zu berücksichtigen sind, die eine chronische HBV-Infektion ohne HBV-Last von über 2000 IE/ml aufweisen. Andererseits ist unklar, bei wie vielen Patientinnen und Patienten die HBV-Last von über 2000 IE/ml bei akuter HBV-Infektion besteht, sodass ein Teil von ihnen mangels chronischer HBV-Infektion und / oder wegen Ausheilung der Infektion auszuschließen ist. Zusätzlich ist fraglich, inwieweit der Anteilswert, der sich auf Teilnehmerinnen und Teilnehmer des Programms „Check-Up 35+“ in den Jahren 2012 und 2013 in Nordrhein-Westfalen bezieht, auf die Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit HBsAg-Nachweis in der GKV (Schritt 2) im Jahr 2020 übertragbar ist (siehe auch vorigen Absatz zur eingeschränkten Aktualität der Daten).

Zu Schritt 3a2

Der pU gibt an, der veranschlagte Anteilswert von 1,2 % beziehe sich auf den Nachweis von HDV-RNA. Der Quelle [9] ist abweichend zu entnehmen, dass sich der Anteilswert auf den Nachweis von HDV-Antikörpern bezieht. Bei keiner der 2 Personen mit Nachweis von HDV-Antikörpern war das im Anwendungsgebiet von Bulevirtid formulierte Kriterium des HDV-RNA-Nachweises [2] erfüllt. Zusätzlich ist aufgrund der geringen Personenzahl, der somit niedrigen Präzision der Schätzung, der Charakteristika der zugrunde liegenden Population (HBV-infizierte Blutspender in Lübeck und Kiel) und des Einschlusses von Personen auch mit akuter oder ausgeheilte HBV-Infektion die Übertragbarkeit auf die Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis B in der GKV fraglich.

Zu Schritt 3b

Der Quotient aus den Hepatitis-Delta- und den Hepatitis-B-Neuinfektionen bezieht sich auf die Inzidenz des Jahres 2018. Es ist unklar, inwieweit der Wert (1,3 %) auf das Ergebnis aus Schritt 2 (Prävalenz) übertragbar ist. Für die Prävalenz kann der Anteilswert abweichen, z. B. wegen

einer höheren Chronifizierungsrate der HDV- im Vergleich zur HBV-Infektion sowie wegen abweichender Infektionszahlen in anderen Jahren.

Zu Schritten 4a und 4b

Im Dossier liegen keine Informationen dazu vor, wie die Anteilswerte 80 % (untere Grenze) und 100 % (obere Grenze) für einen chronischen Verlauf der HDV-Infektion [10] hergeleitet wurden und auf welchen Populationen sie basieren. Die Übertragbarkeit ist unklar.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von keiner wesentlichen Änderung der Inzidenz oder Prävalenz der chronischen HDV-Infektion in den nächsten 5 Jahren aus.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der pU liefert in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) Angaben zu Bulevirtid und zusätzlich zu den Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga Entecavir, Tenofovirafenamid und Tenofoviridisoproxil. Dies ist nachvollziehbar, da Bulevirtid sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit einem Nukleosid- / Nukleotidanalogen zur Behandlung der HBV-Grundinfektion zugelassen ist und gemäß Zulassung die zugrunde liegende HBV-Infektion gleichzeitig gemäß den aktuellen Behandlungsleitlinien behandelt werden sollte [2]. Vor diesem Hintergrund werden in den folgenden Abschnitten auch die Angaben des pU zu den oben genannten Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga kommentiert. Dabei werden die zugehörigen Angaben der Zulassungen [12-14] für die Behandlung mit dem jeweiligen Wirkstoff als Monotherapie berücksichtigt, da keine abweichenden Angaben für die Behandlung in Kombination mit Bulevirtid vorliegen.

Nicht kommentiert werden zusätzliche Angaben des pU zu Peginterferon alfa-2a, da Interferone der Zulassung von Bulevirtid [2] nicht explizit als Kombinationspartner zur Behandlung der HBV-Grundinfektion zu entnehmen sind.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Zulassungen [2,12-14].

Da in den Zulassungen [2,12-14] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Zulassungen [2,12-14].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Der pU gibt als Stand der Lauer-Taxe den 04.05.2020 an. Bulevirtid ist jedoch erst seit dem 01.09.2020 in der Lauer-Taxe gelistet. Der zu diesem Stand in der Lauer-Taxe angegebene Apothekenabgabepreis (13 854,08 €) unterliegt dem seit dem 01.07.2020 bis voraussichtlich 31.12.2020 gesenkten Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [15]). Wird stattdessen – wie vom pU – ein Mehrwertsteuersatz von 19 % veranschlagt, so entspricht der resultierende abgerundete Apothekenabgabepreis (14 212,37 €) der Angabe des pU.

Für Entecavir und Tenofoviridisoproxil geben die Angaben des pU korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2020 wieder.

Für Tenofoviralafenamid geben der vom pU herangezogene Festbetrag und der Apothekenrabatt korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2020 wieder. Jedoch veranschlagt der pU einen Rabatt auf Basis des Festbetrags, der nicht zu veranschlagen ist, da für Tenofoviralafenamid ein Solitärstatus – also kein generischer Wettbewerb – besteht.

Zur Veranschlagung des Mehrwertsteuersatzes von 19 % argumentiert der pU, dass die Gültigkeit des gesenkten Mehrwertsteuersatzes von 16 % über den oben genannten Zeitraum hinaus unklar ist.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Dies ist nachvollziehbar, da den Zulassungen [2,12-14] keine während der Behandlung anfallenden zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die folgenden Bewertungen gelten für den vom pU veranschlagten Mehrwertsteuersatz von 19 %.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten. Dies ist nachvollziehbar, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu veranschlagen sind (siehe Abschnitt 3.2.4).

Für Bulevirtid ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 163 060,10 €. Die Angabe des pU ist plausibel.

Für den möglichen Kombinationspartner Entecavir ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 3415,71 € bis 3469,28 €. Die Angabe des pU ist plausibel.

Für den möglichen Kombinationspartner Tenofoviralafenamid ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 3431,45 €. Die Angabe des pU stellt wegen eines nicht zu veranschlagenden Rabatts (siehe Abschnitt 3.2.3) eine Unterschätzung dar.

Für den möglichen Kombinationspartner Tenofoviridisoproxil ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 3431,45 €. Die Angabe des pU ist plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU führt die in der Zulassung von Bulevirtid [2] angegebenen Kontraindikationen korrekt auf. Auf deren Basis erwartet er keine Änderung des Versorgungsanteils. Auf Basis von Therapieabbrüchen erwartet der pU nur geringe Änderungen des Versorgungsanteils. Den Angaben des pU zufolge wird Bulevirtid voraussichtlich überwiegend ambulant eingesetzt. Quantitative Angaben zu Versorgungsanteilen liefert der pU nicht.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Bulevirtid wird angewendet zur Behandlung einer chronischen HDV-Infektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Bulevirtid	Erwachsene mit einer chronischen HDV-Infektion und mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden	308–4777	Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe hierfür sind <ul style="list-style-type: none">▪ die fehlende Einschränkung auf Erwachsene mit kompensierter Lebererkrankung,▪ die unklare Übertragbarkeit von Anteilswerten selektierter Populationen auf die Gesamtheit der Patientinnen und Patienten in der GKV,▪ der unklare Anteilswert zu nachgewiesener HDV-RNA und▪ die unklare Übertragbarkeit von inzidenzbasierten Anteilswerten auf die Prävalenz.

a. Angabe des pU
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HDV: Hepatitis-Delta-Virus; pU: pharmazeutischer Unternehmer;
RNA: Ribonukleinsäure

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €, ^b	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in €	Jahrestherapiekosten in €	Kommentar
Bulevirtid	Erwachsene mit einer chronischen HDV-Infektion und mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden	163 060,10	0	0	163 060,10	Die Angaben des pU sind bei einem Mehrwertsteuersatz von 19 % plausibel.
+ ggf. ^c 1 Nukleosid- / Nukleotid-analogen ^d						
Entecavir		+ 3415,71– 3469,28	+ 0	+ 0	+ 3415,71– 3469,28	Die Angaben des pU sind bei einem Mehrwertsteuersatz von 19 % plausibel.
Tenofovir- alafenamid		+ 3431,45	+ 0	+ 0	+ 3431,45	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten stellen eine Unterschätzung dar. Der Grund hierfür ist ein nicht zu veranschlagender Rabatt auf Basis des Festbetrags.
Tenofovir- disoproxil		+ 3431,45	+ 0	+ 0	+ 3431,45	Die Angaben des pU sind bei einem Mehrwertsteuersatz von 19 % plausibel.
a. Angaben des pU, wobei der pU die Kosten je Wirkstoff angibt und keine Summe bildet b. Angaben beruhen auf einem Mehrwertsteuersatz von 19 % c. falls Bulevirtid nicht als Monotherapie eingesetzt wird d. zur Behandlung der HBV-Grundinfektion GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HBV: Hepatitis-B-Virus; HDV: Hepatitis-Delta-Virus; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RNA: Ribonukleinsäure						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. European. Hepcludex: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 07.10.2020 [Zugriff: 30.10.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/hepcludex-epar-product-information_de.pdf.
3. Farci P, Niro GA. Clinical features of hepatitis D. *Semin Liver Dis* 2012; 32(3): 228-236.
4. 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; 145(14): 2873-2885.
5. Poethko-Müller 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; 56(5-6): 707-715.
6. Huetter ML, Fuchs M, Hanle MM, Mason RA, Akinli AS, Imhof A et al. Prevalence of risk factors for liver disease in a random population sample in southern Germany. *Z Gastroenterol* 2014; 52(6): 558-563.
7. 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. *J Hepatol* 2015; 62(6): 1256-1264.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67(2): 370-398.
9. 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; 59(3): 102721.
10. Da BL, Heller T, Koh C. Hepatitis D infection: from initial discovery to current investigational therapies. *Gastroenterology Report* 2019; 7(4): 231-245.
11. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: Virushepatitis B und D im Jahr 2018 [online]. 2019 [Zugriff: 22.07.2020]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/29_19.pdf?__blob=publicationFile.
12. Bristol-Myers Squibb. Baraclude 0,5 mg/1 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2020 [Zugriff: 30.10.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

13. Gilead. Vemlidy 25 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 08.2020 [Zugriff: 14.10.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

14. Gilead. Viread 245 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 06.2020 [Zugriff: 30.10.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

15. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil I 2020; (31): 1512-1516.

Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Dietrich, Christoph F.	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?