

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bulevirtid (Hepcludex®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 3A

*Zur Behandlung einer chronischen
Hepatitis-D-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, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	15
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	17
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	33
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	40
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	40
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	42
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	44
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	45
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	48
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	49
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	50
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	51
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	52
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	52
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	56
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	57
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	57
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	58
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	59
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	59
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	60
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	62

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	63
3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6	64

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	25
Tabelle 3-2: Tabellarischer Überblick über die drei Ansätze zur Herleitung der Patientenzahlen.....	27
Tabelle 3-3: Zusammenfassung der aus den verschiedenen Ansätzen ermittelten Prävalenzen für die Zielpopulationen in der GKV sowie deren Spannweiten.....	32
Tabelle 3-4: Entwicklung der Patientenzahl im Zeitraum von 2026 bis 2030.....	33
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	33
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-7: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	44
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	47
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	48
Tabelle 3-12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	49
Tabelle 3-13: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen.....	57
Tabelle 3-14: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	58
Tabelle 3-15: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	60
Tabelle 3-16: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	64

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: An das RKI übermittelte HDV-Infektionen in den Jahren 2001-2021 (alle Altersstufen) [3]	18
Abbildung 2: An das RKI gemeldete HDV-Infektionen über alle Altersstufen hinweg in den Jahren 2016-2025 [45].....	19
Abbildung 3: Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten – 52. Woche 2022 (Datenstand: 4. Januar 2023): Ausgewählte Virushepatitiden und respiratorisch übertragene Krankheiten [46].....	20
Abbildung 4: Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten – 52. Woche 2023 (Datenstand: 3. Januar 2024): Ausgewählte Virushepatitiden und respiratorisch übertragene Krankheiten [47].....	21
Abbildung 5: Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten – 52. Woche 2024 (Datenstand: 1. Januar 2025): Ausgewählte Virushepatitiden und respiratorisch übertragene Krankheiten [48].....	22
Abbildung 6: Anzahl neu diagnostizierter HDV-Infektionen (über alle Altersstufen hinweg) nach Geschlecht in den Jahren 2016-2024 [56]	24
Abbildung 7: Fallzahlen gemeldeter HDV-Infektionen über alle Altersstufen hinweg nach Altersgruppen für das Jahr 2024 [57].....	24

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AUC	Area under the Curve
BLV	Bulevirtid
BSC	Best Supportive Care
COVID-19	Coronavirus-Krankheit (Coronavirus Disease) 2019
CYP	Cytochrom P450
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FD	Falldefinition
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GT	Genotyp
GU-RL	Gesundheitsuntersuchungsrichtlinie
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen (Hepatitis B Surface Antigen)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDV	Hepatitis-D(elta)-Virus
HIDIT	Hep-Net International Delta Hepatitis Intervention Trial
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
IE	Internationale Einheit
IfSG	Infektionsschutzgesetz
KI	Konfidenzintervall
NTCP	Natriumtaurocholat-Co-Transport-Polypeptid
OATP	Organischer Anionen-Transporter Polypeptid
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel

Abkürzung	Bedeutung
PEG-IFN	Peginterferon alfa
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
SGB	Sozialgesetzbuch
STIKO	Ständige Impfkommission
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
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)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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- beziehungsweise 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. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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 (BLV) wird angewendet zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-D(elta)-Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-Ribonukleinsäure (RNA) getestet wurden¹ [1]. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf erwachsene Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden.

Bei BLV handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden [2]. Der Orphan-Drug-Status wurde am 29. Mai 2020 durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) bestätigt [3]. Die bedingte (Erst-)Zulassung von BLV im Anwendungsgebiet der erwachsenen Patienten mit HDV-Infektion erfolgte am 31. Juli 2020. Im entsprechenden Nutzenbewertungsverfahren hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) BLV als Orphan Drug mit Beschluss vom 18. Februar 2021 – befristet bis zum 1. Juni 2025 – einen

¹ Bis zum Zeitpunkt der Zulassungserweiterung am 25. November 2024 bestand für das zu bewertende Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung in folgendem Anwendungsgebiet: Hepcludex® wird angewendet zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden.

Mit der Zulassungserweiterung am 25. November 2024 und entsprechender Umformulierung der Indikation enthält dieses Anwendungsgebiet auch die Teilstichpopulation der Kinder und Jugendlichen (≥3 bis <18 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥10 kg), die in dem vorliegenden Dossier in Modul 3B und 4B dargestellt werden.

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zugesprochen [4]. Am 18. Juli 2023 hat die EMA die bedingte Zulassung von BLV in eine reguläre umgewandelt [5].

Die Neubewertung infolge der Befristung bis zum 1. Juni 2025 von BLV im Anwendungsgebiet bei erwachsenen Patienten wurde aufgrund der Überschreitung der Umsatzgrenze von 30 Millionen Euro (basierend auf dem Apothekenverkaufspreis einschließlich Mehrwertsteuer) über einen Zeitraum von zwölf Kalendermonaten eingestellt (Vorgangsnummer 2025-06-01-D-1205) [6] und eine Neubewertung veranlasst (Start des Verfahrens: 1. September 2025). Unabhängig davon handelt es sich bei BLV weiterhin um ein Orphan Drug. Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) im Anwendungsgebiet der chronischen HDV-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden, hat am 28. Juni 2023 (Beratungsanforderung 2023-B-098) stattgefunden.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wird gemäß der G-BA-Beratung Best Supportive Care (BSC) angesehen [7].

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 G-BA gemäß § 8 AM-NutzenV zur Festlegung der zVT für BLV im Anwendungsgebiet der chronischen HDV-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden, hat am 28. Juni 2023 (Beratungsanforderung 2023-B-098) stattgefunden [7].

Als zVT wurde vom G-BA BSC festgelegt. Der Festlegung des G-BA wird gefolgt.

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. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen wurden der Fachinformation zu BLV und der finalen Niederschrift des Beratungsgesprächs zu BLV zur Behandlung einer chronischen HDV-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden, entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Hepcludex (Bulevirtid) 2 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand der Information: November 2024.
- [2] European Parliament, Council of the European Union. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. 2000.
- [3] European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report – Hepcludex (bulevirtide). EU/3/15/1500. 31 July 2020.
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bulevirtid (chronische Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion). 18. Februar 2021.
- [5] European Medicines Agency. Hepcludex (bulevirtide): An overview of Hepcludex and why it is authorised in the EU. 2024.
- [6] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die vorläufige Aussetzung der Verfahren zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Bulevirtid (Neubewertung nach Fristablauf: Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion, HDV-RNA-positiv). 18. Juni 2025.
- [7] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-098. Bulevirtid zur Behandlung der chronischen Hepatitis D-Virus-Infektion. 28. Juli 2023.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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 ist eine Infektionskrankheit, die vom HDV ausgelöst wird. HDV ist ein unvollständiges RNA-Virus (Virusoid), das allein nicht funktionstüchtig ist und für die Replikation die Hepatitis-B-Virus (HBV)-Hüllproteine benötigt. Eine Infektion mit HDV ist daher nur zusammen mit dem HBV möglich: Diese kann als Simultaninfektion (Koinfektion), also gleichzeitig, oder häufiger als Superinfektion, das heißt spätere Infektion eines Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen- (HBsAg-)Trägers, erfolgen [1-3]. Eine Simultaninfektion ist äußerst selten und eine sichere Unterscheidung zwischen Simultan- und Superinfektion oft nicht möglich [4].

Ursachen

Die Übertragung des HDV erfolgt zumeist parenteral, aber auch per-, respektive mukokutan über infiziertes Blut oder Körperflüssigkeiten, dies vor allem bei der Benutzung infizierter Nadeln, bei Geschlechtsverkehr sowie durch kontaminiertes Blut oder Blutprodukte [1, 3]. Selten kommt es auch zur Übertragung von Mutter zu Kind [5] oder zu einer Infektion durch Mitbenutzung von Zahnbürste oder Rasierapparat einer Person mit Hepatitis D [6].

Krankheitsverlauf

Bei einer akuten Hepatitis im Rahmen einer HDV-Infektion treten die Symptome typischerweise drei bis sieben Wochen nach der Erstinfektion in Form von unspezifischen grippeähnlichen Symptomen auf. Sie umfassen Fieber, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Unterleibsschmerzen, dunklen Urin, hellen Stuhl, Gelenkschmerzen oder eine Gelbfärbung der Haut und/oder der Augen. Es kann, wenn auch selten, zu einem fulminanten Verlauf der Hepatitis kommen [5, 6]. Eine akute Hepatitis kann sowohl bei einer Simultan- oder einer Superinfektion mit HDV auftreten [4, 7], aber die Wahrscheinlichkeit der Chronifizierung einer HDV-Infektion hängt davon ab, ob es sich bei der initialen Infektion um eine Simultan- oder eine Superinfektion handelt. So heilt eine HDV-Simultaninfektion bei immunkompetenten Erwachsenen in mehr als 95% der Fälle spontan aus, während eine HDV-Superinfektion bei bis zu 100% der Infizierten chronifiziert [6-9]. Die chronische HDV-Infektion kann symptomlos verlaufen oder mit unspezifischen Symptomen einhergehen. Das häufigste klinische Symptom ist Müdigkeit [10], auch Unwohlsein und Appetitlosigkeit kommen vor [7].

In der Folge kommt es durch die zusätzliche HDV-Infektion bei HBV-Infizierten in insgesamt rund 70-90% der Fälle zu schweren chronischen Verläufen. Die Progression zur Leberzirrhose und zum Leberzellkarzinom wird unabhängig vom Alter beschleunigt [3, 5, 6]. Im Vergleich zu einer HBV-Monoinfektion weisen die Patienten des Weiteren ein erhöhtes Dekompensationsrisiko, eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit einer Lebertransplantation und ein erhöhtes Sterberisiko auf [7]. Schätzungen zufolge ist HDV bei HBsAg-positiven Menschen dabei für 18% der Leberzirrhosen und 20% der Leberzellkarzinome verantwortlich [11]. Obwohl HDV die Replikation von HBV unterdrückt [12], tritt die Zirrhose bei HDV-Infizierten bis zu einem Jahrzehnt früher auf als bei Personen mit einer HBV-Monoinfektion. Die Mechanismen, durch die HDV das Fortschreiten der Erkrankung beschleunigt, sind dabei noch unklar [6]. Die HDV-Infektion hat sowohl bei akuter (ca. 1,2%), vor allem aber bei chronischer Infektion (ca. 11%) ein erhöhtes Mortalitätsrisiko, das mit dem Fortschreiten der chronischen HDV-Infektion zur chronischen Hepatitis, Leberzirrhose (rund 30% Mortalitätsrisiko) und zum hepatzellulären Karzinom (HCC, rund 43% Mortalitätsrisiko) oder notwendiger Lebertransplantation weiter ansteigt [13].

Den meisten Studien zufolge ist eine nachweisbare und anhaltende Virämie (HDV-RNA in Blut oder Serum) mit dem klinisch ungünstigsten Verlauf und den schwerwiegendsten Langzeitfolgen verbunden [14-18]. Eine HDV-Virämie ist ein unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung von Zirrhose, Dekompensation, HCC und Tod, und eine höhere Viruslast scheint mit höheren Transaminasen und einem schlechteren klinischen Ergebnis verbunden zu sein [19, 20]. Patienten mit HDV-Virämie haben beispielsweise ein 3,8-fach und 2,6-fach höheres Risiko für leberbedingte Komplikationen und HCC [15]. Umgekehrt hat eine Senkung der Viruslast ebenso wie eine durch die Normalisierung der ALT reduzierte Hepatitis einen positiven Einfluss auf die Krankheitsprogression und führt zu einem verringerten Risiko für die Entwicklung leberbedingter Komplikationen. Dies ist biologisch plausibel und für HCV/HBV hinreichend belegt [21]. Zur weiteren Bedeutung der Viruslast siehe auch Modul 4A, Abschnitte 4.2.5.2 und 4.5.4.

Die Entwicklung einer HDV-Infektion wird nicht nur durch die Art der Infektion, sondern auch vom Genotyp (GT) des HDV beeinflusst. Aktuell sind acht verschiedene GT für HDV bekannt, wobei in Europa, dem mittleren Osten, Nord-Afrika und den USA der HDV-GT 1 dominiert [7]. Die geografische Verteilung der HDV-GT hat sich im Laufe der Zeit verändert, dies vermutlich basierend auf menschlichen Migrationsmustern. So war HDV-GT 2 früher auf Asien beschränkt, findet sich inzwischen aber auch in Ländern des Nahen Ostens, darunter Iran und Ägypten. HDV-GT 3 kommt hauptsächlich im Amazonasbecken in Südamerika vor und unterscheidet sich, mit einer Divergenz von 40% auf Nukleinsäureebene, am meisten von den anderen HDV-GT. HDV-GT 4 ist vor allem in Taiwan, China und Japan zu finden. Die HDV-GT 5, 6, 7 und 8 wurden traditionell nur in Afrika nachgewiesen, inzwischen findet man die HDV-GT 5, 6 und 7 aber auch in verschiedenen Teilen Europas [7]. Die höchste Pathogenität von allen HDV-GT scheint HDV-GT 3 aufzuweisen. Auch HDV-GT 1 führt im Vergleich zu HDV-GT 2 zu einem aggressiveren Erkrankungsverlauf und somit zu geringeren Remissionsraten und entsprechend schlechteren Überlebenschancen [2, 7].

Diagnostik

Eine HDV-Diagnostik soll bei allen Hepatitis-B-Patienten sowohl bei neu diagnostizierter HBV-Infektion als auch bei fehlender HDV-Testung bei bekannter HBV-Infektion erfolgen. Insbesondere bei Exazerbation einer chronischen Hepatitis B soll eine HDV-Superinfektion ausgeschlossen werden. Aufgrund der hohen Morbidität und Mortalität sollte keine HDV-Koinfektion übersehen werden und bei bestehenden Risikofaktoren sollte eine Testung regelmäßig wiederholt werden [2].

Nach dem Nachweis einer HBV-Infektion soll zur Diagnostik der HDV-Infektion zunächst der Screening-Test auf Antikörper (Anti-HDV-Immunglobulin [Ig]G) durchgeführt werden. Für die Differentialdiagnostik einer persistierenden versus einer ausgeheilten Hepatitis D soll bei positivem anti-HDV ein Virusnachweis mittels HDV-RNA erfolgen. Dabei sind die hohe Variabilität des HDV und die damit einhergehenden Schwierigkeiten beim Nachweis des Virus zu beachten [2].

Eine chronische HDV-Infektion ist durch die Persistenz der HDV-RNA über mindestens sechs Monate definiert [2].

Impfung

Eine Impfung gegen Hepatitis B schützt naturgemäß auch gegen Hepatitis D. Die Ständige Impfkommission (STIKO), ein unabhängiges Expertengremium, das von der Geschäftsstelle des Fachgebiets Impfprävention des Robert Koch-Instituts (RKI) koordiniert wird, empfiehlt seit 1995 eine generelle Schutzimpfung gegen Hepatitis B im Säuglingsalter, mit Nachholung versäumter Impfungen bis zum 18. Lebensjahr. Darüber hinaus empfiehlt die STIKO eine Hepatitis-B-Impfung für Angehörige bestimmter Risikogruppen, wie Patienten mit Immunsuppression oder Personen mit erhöhtem Expositionsrisiko (unter anderem Menschen, die intravenös Drogen injizieren, Gefängnisinsassen, Personen mit Sexualverhalten mit hohem Infektionsrisiko sowie expositionsgefährdetes Personal in medizinischen Einrichtungen) [3]. In den Querschnittsanalysen der Impfsurveillance der Kassenärztlichen Vereinigung zu Kindern im Alter von 24 Monaten liegen die Impfquoten in den Geburtsjahrgängen 2008-2019 für Hepatitis B in einem Bereich von 71-79% und weisen seit dem Geburtsjahrgang 2015 einen leicht steigenden Trend auf [22]. Für den Geburtsjahrgang 2021 wird eine Impfquote von 75% berichtet [23].

Zu den allgemeinen Schutzmaßnahmen gehören beispielsweise die Vermeidung von ungeschützten sexuellen Kontakten sowie das Tragen von Schutzhandschuhen bei Kontakt mit fremdem Blut. Auch sollten scharfkantige Hygienegegenstände wie Zahnbürsten, Nadeln oder Rasierklingen nicht von mehr als einer Person benutzt werden [10].

Patientengruppen

Die HDV-Infektion wird vor allem durch Blut, respektive über Geschlechtsverkehr übertragen, weniger infektiös sind Speichel und Tränenflüssigkeit. In West- und Mitteleuropa sind vor allem Drogenkonsumenten mit intravenösem Drogengebrauch betroffen. Eine weitere große Patientengruppe stellen Migranten aus Hochprävalenzgebieten dar, beispielsweise aus der

Mongolei, der Republik Moldau sowie West- und Zentralafrika [3]. Zu den weiteren Gebieten mit einer hohen HDV-Prävalenz zählen auch Pakistan, Russland, der Balkan, Brasilien, Südalien und der Vordere Orient [24].

Therapie

Mit BLV steht eine zugelassene, wirksame antivirale Therapie für die chronische Hepatitis D zur Verfügung, die durch die hochselektive Inhibition des Natriumtaurocholat-Co-Transport-Polypeptid (NTCP)-Rezeptors den Eintritt von HDV (und zudem auch HBV) in die Hepatozyten verhindert; BLV ist nach wie vor die einzige für die Behandlung der chronischen Hepatitis D zugelassene Therapieoption.

Gemäß aktueller S3-Leitlinie, respektive dem zugehörigen Addendum zur antiviralen Therapie der chronischen Hepatitis-D-Virusinfektion [2, 25], ist zwar bei allen Patienten mit kompensierter HDV-/HBV-Koinfektion und einer kompensierten Lebererkrankung der Einsatz von pegyliertem Interferon alfa (PEG-IFN) zu prüfen, eine Zulassung für Hepatitis D besteht für PEG-IFN jedoch nicht; desgleichen gilt für die Nukleos(t)id-Analoga, die zwar die HBV-Replikation, nicht aber die von HDV verhindern, und die entsprechend ebenfalls nicht für die Therapie der Hepatitis D zugelassen sind.

Zielpopulation

BLV wird zur Behandlung einer chronischen HDV-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden, angewendet [26].

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.

Die chronische Hepatitis D wird als die schwerste Form der chronischen viralen Hepatitis angesehen und ist im Vergleich zu einer HBV-Monoinfektion mit einer rascheren Entwicklung von Leberzirrhose und einem höheren Risiko für Dekompensation und Tod assoziiert [11-13, 27-29]. So ist das relative Risiko für die Entwicklung einer Zirrhose bei anti-HDV-positiven Patienten nahezu viermal höher als bei HBV-monoinfizierten Patienten [13]. 10-15% der chronisch HDV-infizierten Patienten entwickeln innerhalb von 5 Jahren nach der Infektion eine Zirrhose; innerhalb von 30 Jahren steigt der Anteil auf bis zu 80% [27]. Darüber hinaus stellt die HDV-Infektion einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung eines HCC dar [30, 31]. Mit dem Fortschreiten der chronischen HDV-Infektion steigt das Mortalitätsrisiko kontinuierlich an [13].

Entsprechend der beschriebenen Krankheitsschwere mit erhöhter Mortalität besteht ein hoher therapeutischer Bedarf im Hinblick auf eine wirksame antivirale Therapie, der erst mit der Zulassung von BLV am 31. Juli 2020 gedeckt werden konnte [9].

Abgesehen von BLV steht für die Behandlung der chronischen HDV-Infektion derzeit keine weitere wirksame und zugelassene antivirale Therapie zur Verfügung [2]. Als Immunmodulator weist PEG-IFN zwar auch eine gewisse Wirkung auf HDV auf [2], ist für die Therapie der chronischen HDV-Infektion jedoch nicht zugelassen. Der Einsatz von PEG-IFN bei Patienten mit schwerer Dysfunktion der Leber oder dekompensierter Leberzirrhose ist kontraindiziert [32], des Weiteren bestehen weitere, relative Einschränkungen für Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen, Epilepsie, schweren Infektionen, Netzhautveränderungen am Auge, Herzinsuffizienz, chronischen obstruktiven Lungenerkrankungen, Schilddrüsenerkrankungen, Diabetes Mellitus, Hypertonus und schweren Blutbildveränderungen [33]. PEG-IFN-assoziierte Nebenwirkungen sind sehr häufig und oftmals schwer – diese umfassen Anorexie, Depression, Angstgefühl, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Benommenheit, Konzentrationsschwäche, Dyspnoe, Husten, Diarröh, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Haarausfall, Dermatitis, Pruritus, trockene Haut, Myalgie, Arthralgie, Fieber, Rigor, Schmerzen, Schwäche, Müdigkeit, Reaktionen an der Applikationsstelle und Reizbarkeit [32].

Hinsichtlich der antiviralen Wirksamkeit von PEG-IFN auf HDV zeigten sich in den kontrollierten, prospektiven Studien Hep-Net International Delta Hepatitis Intervention Trial (HIDIT) zum jeweiligen Therapieende HDV-RNA-Suppressionsraten von 23–24% (HIDIT-I: nach 48 Wochen) und von 33–48% (48% in Kombination mit Tenofovirdisoproxil) (HIDIT-II: nach 96 Wochen) [34, 35]. Dabei kam es bei 9 von 16 nachbeobachteten Patienten aus HIDIT-I im weiteren Verlauf zu einer erneuten HDV-Replikation und in HIDIT-II wiesen 24 Wochen nach Therapieende noch 54% der Patienten eine negative HDV-RNA auf [35, 36]. Vor diesem Hintergrund wird in verschiedenen Leitlinien, so beispielweise von der European Association for the Study of the Liver [37] oder auch vom National Institute for Health and Care Excellence [38] eine längere Therapiedauer als 48 Wochen diskutiert, wenngleich auch unter längerer Therapiedauer nur geringe Änderungen der Responderraten zu erwarten sind [35]. Eine nicht nachweisbare HDV-RNA war mit einem günstigeren klinischen Verlauf assoziiert [39]. Neben der Negativierung der HDV-RNA ist ein aktuell verwendeter virologischer Endpunkt der Therapie auch ein Abfall der HDV-RNA um ≥ 2 Log-Stufen [25].

In der amerikanischen Leitlinie wird für Patienten mit Hepatitis D eine Überweisung an spezialisierte Zentren und Einsatz experimenteller Therapien empfohlen [40] und das RKI konstatiert, dass jahrzehntelang keine wirksame antivirale Therapie gegen HDV zur Verfügung stand [41].

Zusammengefasst steht mit BLV eine wirksame und zugelassene antivirale Therapie zur Behandlung der HDV zur Verfügung. Somit deckt BLV den bislang ungedeckten hohen therapeutischen Bedarf für Patienten mit chronischer HDV-Infektion.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise 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 Abschnitt 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 zudem 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, 42]. Aufgrund teils erheblicher methodischer Mängel werden die Ergebnisse in der Fachwelt kontrovers diskutiert [11, 43], so wurde beispielsweise die Bevölkerungsgröße der jeweiligen Stichproben nicht berücksichtigt.

Hinzu kommt, dass aufgrund erheblicher regionaler Unterschiede auch innerhalb Europas Daten zu Prävalenz und Inzidenz kaum übertragbar sind und Untersuchungen in Populationen mit per se besonders hohem Risiko für eine chronische HDV-Infektion ein hohes Risiko für Verzerrung aufweisen.

Zur Beschreibung der allgemeinen Prävalenz und Inzidenz und zur Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation werden deshalb offizielle Quellen mit möglichst repräsentativem Bevölkerungsbezug herangezogen, beispielsweise Infektionsstatistiken des RKI und Blutspende-Statistiken, sowie weitere bevölkerungsbasierte Untersuchungen, sofern verfügbar.

In Deutschland gehört die Infektion mit HDV zu den meldepflichtigen Erkrankungen: Gemäß § 6 Abs. 1 Nr. 1 Infektionsschutzgesetz (IfSG) sind der Krankheitsverdacht, die Erkrankung sowie der Tod an akuter Virushepatitis zu melden, des Weiteren namentlich gemäß § 7 Abs. 1 IfSG alle Nachweise von HBV und HDV. Die Meldepflicht besteht unabhängig vom klinischen Bild (symptomatisch oder asymptomatisch) und Infektionsstadium (akut oder chronisch), ist aber in jedem Fall explizit auf den Erreger-Nachweis gerichtet, also auf eine aktive (replikative) akute oder chronische HBV-Infektion der betroffenen Person. 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). Vor diesem Hintergrund ist von einer hohen Umsetzungsquote der Meldepflicht bei positivem HDV-Nachweis im Blut auszugehen.

Inzidenz

Die in Deutschland bestehende Meldepflicht für Hepatitis B und D ermöglicht eine Analyse der labordiagnostisch bestätigten Fälle, dabei ist entsprechend der Meldepflicht von einer vollständigen Erfassung aller diagnostizierten Infektionen auszugehen. Die seit dem 1. Januar 2015 gültige Falldefinition des RKI für eine Infektion mit dem HDV basiert unabhängig vom klinischen Bild ausschließlich auf dem labordiagnostischen Nachweis. Gemäß Epidemiologischem Bulletin zum Welt-Hepatitis-Tag im Jahr 2021 wurden in den Meldedaten Datenkorrekturen vorgenommen und dabei die folgenden Fallkonstellationen, die zuvor nicht die Referenzdefinition erfüllten, inkludiert: So wurden mit Korrektur alle Fälle in den Falldefinitionskategorien D (labordiagnostisch bei nicht erfülltem klinischen Bild) und E (labordiagnostisch bei unbekanntem klinischen Bild) ab dem Meldejahr 2015, und alle als „chronisch“ übermittelten Fälle ab dem Meldejahr 2019 in die Referenzdefinition aufgenommen [3]. Mit Aktualisierung der Falldefinition am 1. März 2025 erfüllen Fälle der Fallkategorien C, D und E nur dann die Referenzdefinition, wenn die Infektion bisher nicht in Deutschland diagnostiziert wurde und es sich um die Erstdiagnose einer Hepatitis D in Deutschland handelt. Der Einfluss auf die Inzidenz kann noch nicht beurteilt werden [44].

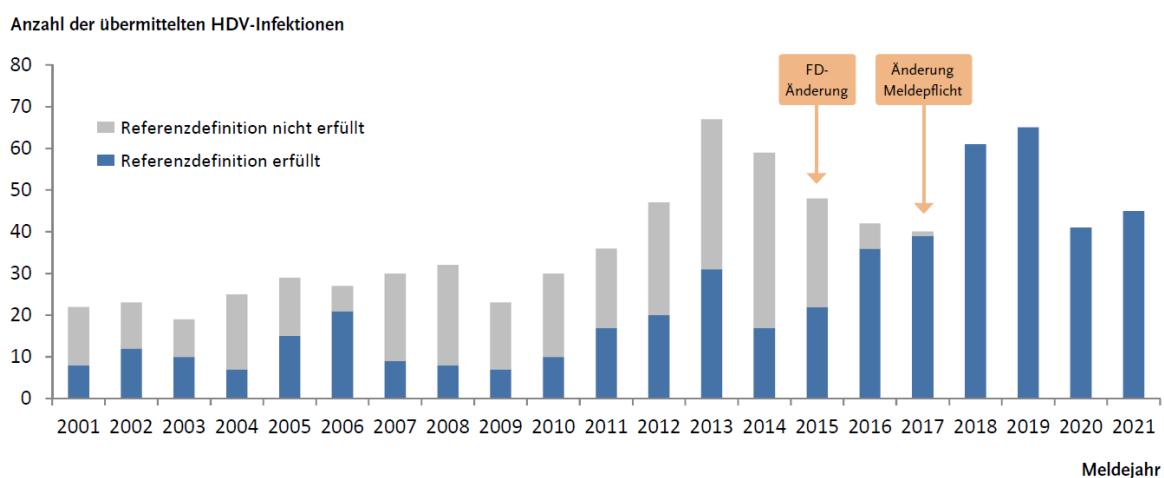


Abbildung 1: An das RKI übermittelte HDV-Infektionen in den Jahren 2001-2021 (alle Altersstufen) [3]

HDV=Hepatitis-D-Virus, FD=Falldefinition, RKI=Robert Koch-Institut

Laut RKI ist der kontinuierliche Anstieg der gemeldeten HDV-Infektionen in den Jahren 2015-2017, die die Referenzdefinition erfüllen, durch die oben beschriebene Änderung der Falldefinition zu erklären, da Nachmeldungen chronischer HDV-Infektionen nicht ausgeschlossen werden können. Der Anstieg der Fallmeldungen in den Jahren 2018 und 2019 ist laut RKI vermutlich vor allem durch die Änderung der Meldepflicht gemäß IfSG im Jahr 2017 bedingt. Der in den Jahren 2020 und 2021 gegenüber dem Jahr 2019 beobachtete Rückgang der Fallzahlen ist nach Aussage des RKI eine mögliche Folge von veränderter Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen sowie verändertem Kontaktverhalten während der Coronavirus-Krankheit (COVID)-19-Pandemie [3]; auch das Testvolumen war durch die COVID-19-Pandemie verringert und hatte sich in der Europäischen Region der Weltgesundheitsorganisation (WHO) bis zum Jahr 2021 erst teilweise wieder erholt [3].

Ungeachtet leichter jährlicher Schwankungen der Meldezahlen bewegen sich die gemeldeten Zahlen auf konstant niedrigem Level.

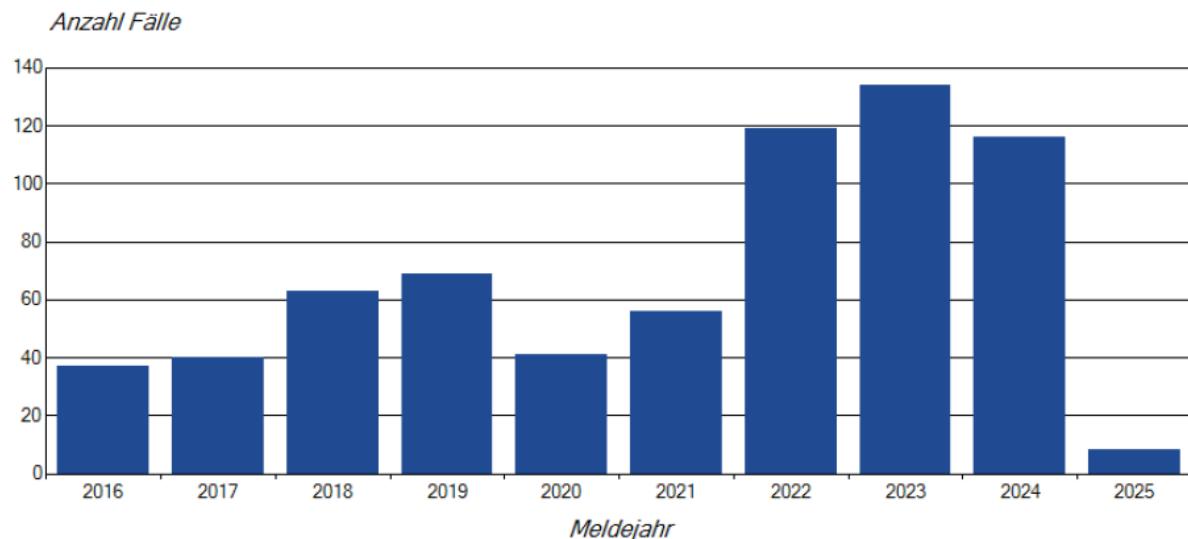


Abbildung 2: An das RKI gemeldete HDV-Infektionen über alle Altersstufen hinweg in den Jahren 2016-2025 [45]

HDV=Hepatitis-D-Virus, RKI=Robert Koch-Institut

Für die Jahre 2022-2024 ist mit 119, 134 und 116 gemeldeten Fällen über alle Altersstufen hinweg ein relativ deutlicher Anstieg im Vergleich zum bisherigen Niveau zu verzeichnen, dies bei nach wie vor sehr geringen absoluten Zahlen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der in den Jahren 2020 und 2021 gegenüber dem Jahr 2019 beobachtete Rückgang der Fallzahlen auch auf die COVID-19-Pandemie zurückzuführen sein kann [3] und sich entsprechend in den Folgejahren eine kompensatorische leichte Erhöhung der Fallzahlen zeigt. Des Weiteren geht dieser Anstieg in den Jahren 2022-2024 einher und ist konsistent mit dem in den Jahren 2022-2024 verzeichneten, ebenfalls deutlichem Anstieg der Inzidenz der Hepatitis B (siehe Abbildung 3-Abbildung 5). Für das Jahr 2025 sind im Vergleich zu den Vorjahren wieder rückläufige Fallzahlen zu erwarten. Im laufenden Jahr 2025 waren zum Datenstand 29. Juni 2025 erst 8 Fälle über alle Altersstufen hinweg gemeldet worden, gegenüber insgesamt 119, 134 und 116 Fällen in den Jahren 2022-2024 [45]. Es kann vermutet werden, dass sich die Fallzahlen auf niedrigerem Niveau stabilisieren.

	Hepatitis A			Hepatitis B			Hepatitis C			Tuberkulose			Influenza		
	2022		2021	2022		2021	2022		2021	2022		2021	2022		2021
	52.	1.-52.	1.-52.	52.	1.-52.	1.-52.	52.	1.-52.	1.-52.	52.	1.-52.	1.-52.	52.	1.-52.	1.-52.
Baden-Württemberg	0	76	58	22	2.229	1.391	19	1.143	806	3	488	555	2.758	23.292	128
Bayern	1	108	101	39	2.773	1.494	16	1.250	830	5	581	528	4.330	54.869	153
Berlin	0	39	21	3	898	458	6	421	210	2	315	295	1.197	9.464	34
Brandenburg	0	35	18	0	281	96	0	129	55	2	130	94	949	12.354	43
Bremen	0	6	1	0	158	130	0	63	40	0	62	57	104	569	6
Hamburg	0	16	9	4	592	446	7	271	142	0	145	152	420	5.150	40
Hessen	0	63	59	12	1.571	710	7	498	358	7	430	429	1.152	12.955	60
Mecklenburg-Vorpommern	1	19	13	1	155	49	0	71	36	0	36	44	767	12.132	19
Niedersachsen	0	54	54	5	1.050	602	11	636	352	1	292	260	1.446	16.167	91
Nordrhein-Westfalen	1	161	155	32	3.838	1.988	19	2.147	1.171	4	919	889	2.941	33.688	206
Rheinland-Pfalz	0	36	33	9	1.045	385	2	375	225	0	156	198	913	10.534	72
Saarland	0	10	10	2	178	84	1	83	53	0	33	64	173	2.017	8
Sachsen	1	27	15	3	396	263	0	243	183	2	127	116	2.453	30.910	152
Sachsen-Anhalt	0	15	19	3	238	75	1	141	50	0	90	79	900	18.125	65
Schleswig-Holstein	1	14	11	5	386	285	6	338	215	0	116	121	512	5.900	18
Thüringen	1	17	18	3	198	89	0	107	35	2	68	62	901	20.713	31
Deutschland	6	696	595	143	15.986	8.545	95	7.916	4.761	28	3.988	3.943	21.916	268.839	1.126

Allgemeiner Hinweis: Das Zentrum für tuberkulosekranke und -gefährdete Menschen in Berlin verwendet veraltete Softwareversionen, die nicht gemäß den aktuellen Falldefinitionen des RKI gemäß § 11 Abs. 2 IfSG bewerten und übermitteln.

Abbildung 3: Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten – 52. Woche 2022 (Datenstand: 4. Januar 2023): Ausgewählte Virushepatitiden und respiratorisch übertragene Krankheiten [46]

	Hepatitis A			Hepatitis B			Hepatitis C			Tuberkulose			Influenza		
	2023		2022	2023		2022	2023		2022	2023		2022	2023		2022
	52.	1.–52.	1.–52.	52.	1.–52.	1.–52.	52.	1.–52.	1.–52.	52.	1.–52.	1.–52.	52.	1.–52.	1.–52.
Baden-Württemberg	4	91	77	17	2.688	2.309	10	1.395	1.173	2	676	507	604	9.027	23.348
Bayern	2	103	112	27	4.228	2.873	13	1.738	1.266	6	607	599	793	15.241	55.284
Berlin	1	51	39	8	1.215	920	6	566	414	3	348	306	355	4.024	9.468
Brandenburg	0	24	34	1	386	292	0	173	127	1	97	131	166	2.829	12.416
Bremen	0	3	8	1	363	198	1	135	60	0	56	62	14	245	571
Hamburg	1	15	16	4	898	601	2	417	264	1	189	157	164	2.503	5.196
Hessen	1	70	64	9	1.843	1.613	7	673	508	2	443	431	366	5.519	13.000
Mecklenburg-Vorpommern	0	15	19	0	281	173	0	106	72	1	48	40	67	1.693	12.168
Niedersachsen	1	76	55	11	1.507	1.079	6	879	642	2	349	303	143	4.338	16.307
Nordrhein-Westfalen	1	245	163	24	5.319	4.133	23	2.656	2.158	3	912	924	673	14.045	34.125
Rheinland-Pfalz	1	41	36	8	1.691	1.061	5	542	375	1	206	165	184	4.057	10.535
Saarland	0	10	10	0	366	237	0	198	96	1	41	32	27	616	2.024
Sachsen	1	30	28	0	535	422	1	288	254	0	115	148	387	6.063	31.202
Sachsen-Anhalt	0	24	17	0	400	241	0	204	136	0	70	89	151	2.884	18.146
Schleswig-Holstein	0	31	14	5	504	412	6	358	336	2	111	120	113	1.510	5.930
Thüringen	0	21	18	3	261	205	1	146	109	0	85	68	150	2.216	21.065
Deutschland	13	850	710	118	22.485	16.769	81	10.474	7.990	25	4.353	4.082	4.357	76.810	270.785

Abbildung 4: Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten – 52. Woche 2023 (Datenstand: 3. Januar 2024): Ausgewählte Virushepatitiden und respiratorisch übertragene Krankheiten [47]

	Hepatitis A				Hepatitis B				Hepatitis C				Tuberkulose				Influenza			
	2024		2023		2024		2023		2024		2023		2024		2023		2024		2023	
	52.	1.-52.	1.-52.	52.	1.-52.	1.-52.	52.	1.-52.	1.-52.	1.-52.	52.	1.-52.	52.	1.-52.	1.-52.	52.	1.-52.	1.-52.	52.	1.-52.
Baden-Württemberg	2	106	92	16	2.429	2.794	9	1.186	1.368	3	578	683	252	25.022	9.051					
Bayern	0	148	104	22	3.925	4.342	9	1.595	1.758	1	563	641	517	48.081	15.363					
Berlin	2	68	52	6	1.363	1.248	5	569	569	0	305	346	194	6.611	4.024					
Brandenburg	0	32	24	1	406	394	2	159	173	1	117	99	96	7.661	2.841					
Bremen	0	11	3	1	329	382	0	168	133	0	58	54	10	827	245					
Hamburg	0	35	15	6	1.379	960	3	341	424	0	171	206	88	4.612	2.519					
Hessen	0	92	71	1	1.702	1.910	0	714	690	0	508	446	29	12.332	5.537					
Mecklenburg-Vorpommern	0	15	15	1	242	298	0	130	107	0	60	48	24	6.858	1.776					
Niedersachsen	0	84	78	5	1.889	1.543	5	796	860	1	293	345	139	13.112	4.378					
Nordrhein-Westfalen	2	228	245	30	4.647	5.580	20	2.347	2.691	1	910	967	350	31.025	14.208					
Rheinland-Pfalz	0	44	41	13	1.391	1.717	1	409	546	0	167	205	95	10.656	4.063					
Saarland	0	16	10	1	316	382	0	196	200	0	46	41	20	1.706	620					
Sachsen	0	29	32	1	458	548	2	239	284	1	143	149	169	22.066	6.086					
Sachsen-Anhalt	0	33	24	0	363	400	2	158	201	2	90	70	35	12.680	2.882					
Schleswig-Holstein	0	26	32	3	684	540	6	389	360	1	119	116	143	5.185	1.517					
Thüringen	1	24	21	2	243	277	1	125	147	1	91	87	131	9.153	2.228					
Deutschland	7	991	859	109	21.766	23.315	65	9.521	10.511	12	4.219	4.503	2.292	217.587	77.338					

Abbildung 5: Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten – 52. Woche 2024 (Datenstand: 1. Januar 2025): Ausgewählte Virushepatitiden und respiratorisch übertragene Krankheiten [48]

Zum Hintergrund des Anstiegs der HBV- und entsprechend auch der HDV-Inzidenz in den Jahren 2022-2024 steht zu vermuten, dass dieser zum einen auf die Einführung des Hepatitis-B-Screenings in die Gesundheitsuntersuchungsrichtlinie (GU-RL) zurückzuführen ist und zum anderen auf die Migration aus der Ukraine, die ein Hochprävalenzland sowohl für HBV als auch für das Hepatitis-C-Virus (HCV) ist:

Seit Oktober 2021 kann für alle Teilnehmer der vertragsärztlichen allgemeinen Gesundheitsuntersuchung (GESU) zur Früherkennung von Erkrankungen bei Frauen und Männern einmalig ein Screening auf eine HBV- und HCV-Infektion abgerechnet werden [49, 50]. Folglich ist damit zu rechnen, dass es in den Jahren nach dieser Einführung zu einem Anstieg von HBV-Fällen kommt, die ansonsten unentdeckt geblieben wären und nun im Rahmen der GESU diagnostiziert werden. Die Annahme eines primär GESU-basierten Anstiegs der HBV-Diagnosen wird bestätigt durch die im Jahr 2022 ebenfalls deutlich gestiegene HCV-Inzidenz. Da bei Neudiagnose einer HBV-Infektion eine HDV-Testung erfolgen soll, ist in der Folge vermehrter HBV-Diagnosen auch mit einem entsprechenden Anstieg der HDV-Diagnosen und damit -Inzidenz zu rechnen. Es ist davon auszugehen, dass sich die Prävalenz auf einem etwas höheren Niveau eingependeln wird, die Inzidenzen aber nicht maßgeblich weiter steigen werden, dies insbesondere auch vor dem Hintergrund der Tatsache, dass die HBV-, respektive auch die folgende HDV-Testung im Rahmen der GESU lediglich einmal erfolgt. Dies wird bestätigt durch die in 2024 wieder leicht abnehmende Inzidenz.

Allerdings ist dabei auch zu beachten, dass es durch die GESU zu Doppelmeldungen kommen kann. Patienten, die bereits als HDV-Infizierte erfasst wurden, werden im Rahmen der GESU noch einmal positiv getestet und gemeldet und führen so zu einer Verfälschung der Patientenzahlen. Insbesondere im Hinblick auf die grundsätzlich sehr geringen Zahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht hier ein nicht unerheblicher Unsicherheitsfaktor.

Im Hinblick auf den Zuzug von Migranten ist die Ukraine bezüglich der HDV-Prävalenz vergleichbar mit Deutschland [4] und es wird entsprechend keine maßgebliche Zunahme der HDV-Prävalenz in Deutschland erwartet. Ein bevölkerungsbezogener Serosurvey zur HBV-Prävalenz in der Ukraine zeigte bei Kindern landesweit eine niedrige HBsAg-Prävalenz von 0,2%. Dies deutet darauf hin, dass die Prävention der HBV-Übertragung von Mutter zu Kind in der Ukraine effektiv umgesetzt wurde [51]. Aktuell hält der rückläufige Trend bei den Zuzugszahlen aus der Ukraine nach Deutschland seit August 2022 an. Des Weiteren sind unter den seit Ende Februar 2022 neu in Deutschland gemeldeten Ukrainern Kinder überproportional häufig vertreten [52]. Es wird entsprechend davon ausgegangen, dass die HDV-Prävalenz auf Basis der Migration aus der Ukraine nicht weiter steigen wird.

Prävalenz

Aufgrund der Virusbiologie ist eine HDV-Infektion nur bei entweder bereits bestehender oder simultan stattfindender Infektion mit HBV möglich (vgl. Abschnitt 3.2.1); Untersuchungen zur HDV-Epidemiologie finden entsprechend oft in HBV-positiven Patientenkollektiven statt [53]. Erschwert wird die Prävalenz-Analyse durch die Tatsache, dass die verfügbaren Daten größtenteils nur die anti-HDV-Prävalenz, und nicht die eigentlich relevante HDV-RNA-Prävalenz berichten, womit auch ausgeheilte Infektionen in die Prävalenz mit einfließen.

Hinsichtlich der Hepatitis B gehört Deutschland mit einer Prävalenz von HBsAg von 0,3% bei Erwachsenen und 0,2% bei Kindern und Jugendlichen zu den Niedrigprävalenzländern [3], wobei die Krankheitslast in bestimmten Teilpopulationen, wie beispielsweise Personen mit Migrationshintergrund (deutlich) höher sein kann [1, 53]. Für die europäische Region der WHO wurde in einem globalen systematischen Review unter HBsAg-positiven Personen eine anti-HDV-Prävalenz von 3,0% (95%-Konfidenzintervall [KI] [2,09; 4,21]) in der Allgemeinbevölkerung und 19,48% (95%-KI [17,31; 21,76]) bei Patienten hepatologischer Kliniken ermittelt [11].

Laut Epidemiologischem Bulletin des RKI aus dem Jahr 2022 lag die anti-HDV-Prävalenz bei chronisch mit HBV-infizierten Personen in Deutschland zwischen 0-7,4% [3]. In einer bundesweiten Studie an 74 hepatologischen Schwerpunktzentren wurde bei 1,4% der HBV-positiven Patienten eine HDV-Infektion als Komorbidität angegeben, wobei die Art des HDV-Nachweises nicht näher beschrieben wurde [54]. In einer weiteren Studie an einer deutschen Universitätsklinik lag die anti-HDV-Prävalenz bei 5,3% [55].

Geschlechts- und Altersverteilung

Von einer HDV-Infektion scheinen Männer etwas häufiger betroffen als Frauen [56]; Abbildung 6 zeigt die Anzahl der an das RKI gemeldeten Fälle über alle Altersstufen hinweg aufgeschlüsselt nach Geschlecht.

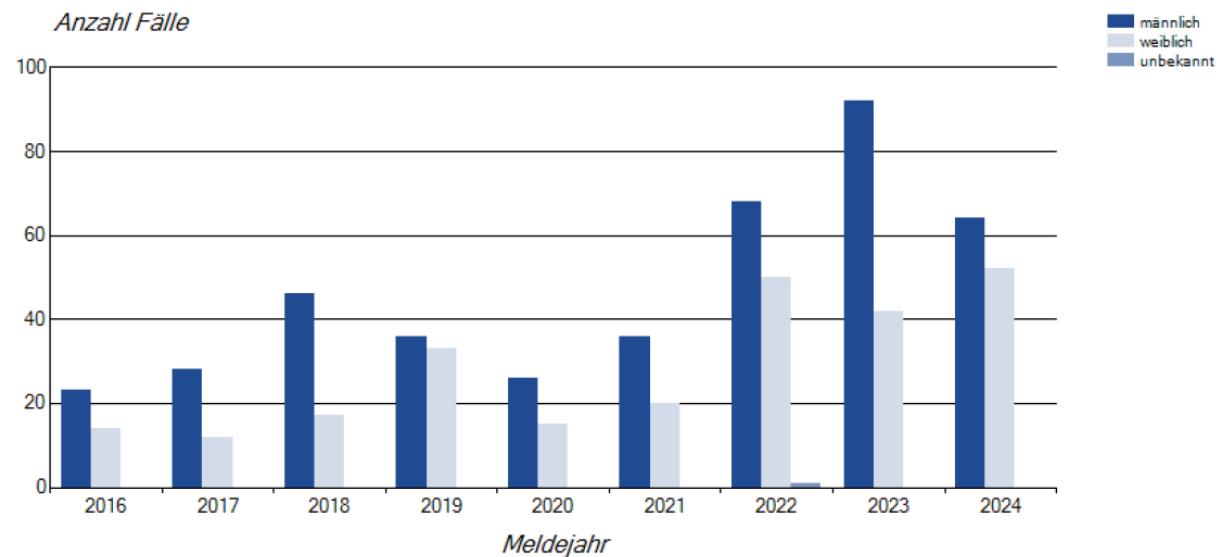


Abbildung 6: Anzahl neu diagnostizierter HDV-Infektionen (über alle Altersstufen hinweg) nach Geschlecht in den Jahren 2016-2024 [56]

HDV=Hepatitis-D-Virus

Wie die Aufschlüsselung der gemeldeten Neudiagnosen nach Altersgruppen zeigt, betrifft eine HDV-Infektion vor allem Menschen im mittleren Lebensalter [57], während Personen unter 35 und über 55 Jahren selten betroffen sind (siehe Abbildung 7).

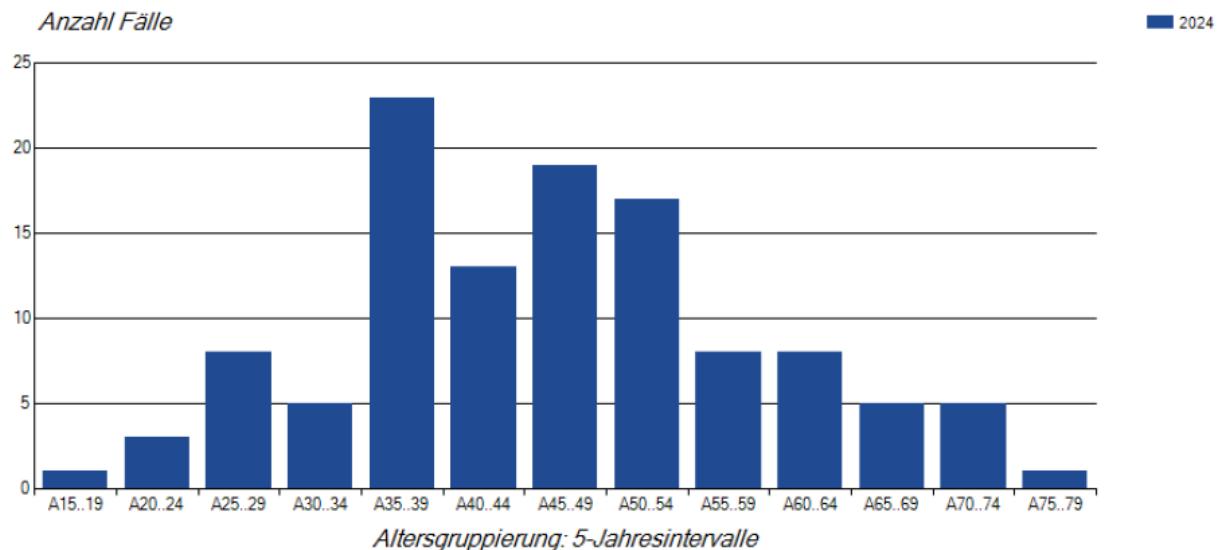


Abbildung 7: Fallzahlen gemeldeter HDV-Infektionen über alle Altersstufen hinweg nach Altersgruppen für das Jahr 2024 [57]

Hinweis: Nur Altersgruppen, in denen Fälle gemeldet wurden, sind dargestellt. In den Altersgruppen 0-4, 5-9 und 10-14 sowie 80+ traten im Jahr 2024 keine Fälle auf.

HDV=Hepatitis-D-Virus

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). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls 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.

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).

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
BLV	161-3.553	143-3.161

Quelle für die Berechnung: [58]
BLV=Bulevirtid, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

BLV war bereits Gegenstand der frühen Nutzenbewertung (Beschlussfassung 18. Februar 2021, [59]). Die im damaligen Dossier hergeleiteten Patientenzahlen von etwa 300-4.800 Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) wurden in den Beschluss des G-BA übernommen ([59], Seite 8). Weitere Nutzenbewertungen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V liegen im vorliegenden Anwendungsgebiet bislang nicht vor.

Die im ursprünglichen Verfahren verwendeten drei Ansätze zur Herleitung der Patientenzahlen werden nach wie vor als sachgerecht angesehen, insofern wird diesen Ansätzen im aktuellen Dossier erneut grundsätzlich gefolgt; soweit möglich, werden dabei Zahlenangaben aktualisiert und Kritikpunkte aus der damaligen Bewertung adressiert [60].

- Der erste Ansatz (Literatur-Ansatz) basiert auf Literaturangaben zur HBV-Prävalenz in der Bevölkerung; davon ausgehend wird der Anteil der Patienten mit chronischer HDV-Infektion bei nachgewiesener HDV-RNA und kompensierter Lebererkrankung abgeschätzt.
- Der zweite Ansatz (Inzidenz-Ansatz) basiert auf der HDV-Inzidenz gemäß offizieller Meldezahlen und schätzt die Prävalenz ausgehend von der Inzidenz und der durchschnittlichen Lebenserwartung ab.
- Der dritte Ansatz (Prävalenz-/Inzidenzverhältnis-Ansatz) basiert, wie der erste Ansatz, auf der HBV-Prävalenz und schätzt die HDV-Prävalenz anhand des Inzidenzverhältnisses der HDV- und HBV-Infektionen (gemäß offizieller Meldezahlen).

Tabelle 3-2 gibt einen Überblick über die drei verwendeten Ansätze und fasst die Patientenzahlen, respektive Anteile zusammen, die bei den einzelnen Schritten verwendet werden. Anschließend werden die drei Ansätze mit den verwendeten Quellen beschrieben und Unsicherheiten diskutiert. Ansatz 1 ergibt die breiteste und damit umfassendste Spanne und wird entsprechend zur Herleitung der Patientenzahlen herangezogen; die auf Basis der Ansätze 2 und 3 ermittelten Patientenzahlen liegen innerhalb der auf Ansatz 1 basierenden Spanne und werden für die Validierung von Ansatz 1 unterstützend herangezogen.

Legt man 74.257.000 Bürger in Deutschland, die im Jahr 2023 (Stand August 2024) gesetzlich krankenversichert waren ([61], Seite 2), und eine Bevölkerungszahl von 83.456.045 Bürgern in Deutschland im Jahr 2023 zugrunde ([62], Seite 1), ergibt sich ein Anteil von ca. 89,0% der Bürger, die gesetzlich krankenversichert waren.

Tabelle 3-2: Tabellarischer Überblick über die drei Ansätze zur Herleitung der Patientenzahlen

	Ansatz 1: Literatur-Ansatz	Ansatz 2: Inzidenz-Ansatz	Ansatz 3: Prävalenz-/Inzidenz- verhältnis-Ansatz
Schritt 1:	Patienten mit HBV-Infektion (HBsAg-Prävalenz); Anteil bezogen auf die deutsche Bevölkerung (0,3-0,5%) 250.368-417.280	Patienten mit HDV-Infektion (Prävalenz basierend auf Meldezahlen und durchschnittlicher Lebenserwartung) 4.939	Patienten mit HBV-Infektion (HBsAg-Prävalenz); Anteil bezogen auf die deutsche Bevölkerung (0,3-0,5%) 250.368-417.280
Schritt 2:	Patienten mit chron. HBV-Infektion (Anteil 14,7-21,8%) 36.804-90.967	Berücksichtigung der durch HDV-Infektion verursachten zusätzlichen Sterblichkeit (Annahme: 10%) 4.445	Patienten mit HDV-Infektion unter den HBV-Infizierten (Inzidenzverhältnis basierend auf Meldezahlen; Anteil 0,64%) 1.603-2.671
Schritt 3:	Anti-HDV-pos. Patienten (Anteil 1,4-7,4%) 515-6.732	--	-
	Davon HDV-RNA-positiv (Anteil 54,3-73,3%) 280-4.935		
Schritt 4 (3): Chron. HDV- Infektion (Anteil 80-100%)	224-4.935	3.556-4.445	1.282-2.671
Schritt 5 (4): Kompensierte Lebererkrankung (Anteil 72%)	161-3.553	2.560-3.200	923-1.923
GKV-Patienten (Anteil 89,0%)	143-3.161	2.278-2.847	821-1.711

Quelle für die Berechnung: [58]

GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HBsAg=Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, HDV=Hepatitis-D-Virus, RNA=Ribonukleinsäure

Ansatz 1: Literatur-Ansatz

Ansatz 1 basiert auf folgenden Schritten:

- Schritt 1: Anzahl aller HBV-infizierten Patienten
- Schritt 2: Anzahl der Patienten mit chronischer Hepatitis B (respektive chronischer HBV-Infektion)

- Schritt 3a und 3b: HDV-Prävalenz bei Patienten mit chronischer Hepatitis B unter Berücksichtigung des Anteils der Patienten mit nachgewiesener HDV-RNA
- Schritt 4: Anzahl der Patienten mit chronischer HDV-Infektion
- Schritt 5: Anzahl der Patienten mit chronischer HDV-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung

Dieser Ansatz soll die Epidemiologie der HDV-Infektion möglichst umfassend erfassen. Im Hinblick auf den deutschen Versorgungskontext wurden, soweit möglich, ausschließlich epidemiologische Untersuchungen mit Aussagekraft für die deutsche Bevölkerung herangezogen.

Da HDV ein Satellitenvirus von HBV ist, ist die Epidemiologie der chronischen HDV-Infektion notwendigerweise an die von HBV gebunden. Entsprechend 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 Abschnitt 3.2.1).

Ansatz 1 – Schritt 1: Anzahl aller HBV-infizierten Patienten

Weltweit ist die Hepatitis B eine der häufigsten Infektionskrankheiten, jedoch variieren die Zahlen je nach Region deutlich ([3], Seite 4).

In einer vom Europäischen Zentrum für Krankheitsprävention und -kontrolle auf Basis von zwischen 2005 und 2015 publizierten Daten durchgeführten umfassenden systematischen Literaturrecherche zur Abschätzung der Hepatitis-B- (und -C)-Prävalenz ergab sich für die Bevölkerung in Deutschland eine HBsAg-Häufigkeit von 0,4% als gepoolter Schätzwert (95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,3%; 0,5%) ([63], Seite 15). Basierend darauf wird eine Spanne von 0,3%-0,5% für HBV-infizierte Patienten herangezogen.

Ansatz 1 – Schritt 2: Anzahl der Patienten mit chronischer Hepatitis B (respektive chronischer HBV-Infektion)

Den Diagnosekriterien der deutschen S3-Leitlinie nach liegt (vereinfacht) eine chronische Hepatitis B vor, wenn der HBV-Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Spiegel initial > 2.000 Internationale Einheiten (IE)/mL beträgt und/oder die Alanin-Aminotransferase (ALT)-Werte persistierend oder intermittierend erhöht sind ([2], Seite 703). Anhand dieser Definition wurde vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung von Tenofovirafenamidfumarat zur Behandlung der chronischen Hepatitis B für Deutschland eine Anzahl von etwa 12.000-37.000 erwachsenen, gesetzlich versicherten und chronisch mit Hepatitis-B-infizierten Patienten, die eine Behandlung benötigen, festgelegt ([64], Seite 5). Für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt auf dieser Basis eine aktuelle Herleitung der Anzahl der Patienten mit chronischer HBV-Infektion:

Die Prävalenz von HBsAg und erhöhten ALT-Werten in einem Hausarzt-Setting wurde von Wolffram et al. für Deutschland untersucht ([65], Seite 1.258): 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 oberhalb des Leitlinien-definierten Schwellenwertes für die chronische Hepatitis B. Bei 21,8% aller HBsAg-positiven Patienten wurden in derselben Studie erhöhte Serum-ALT-Spiegel festgestellt. Im zweiten Schritt wird deshalb zur Quantifizierung der Patienten mit chronischer Hepatitis B eine Anteilsspanne von 14,7%-21,8% herangezogen.

Ansatz 1 – Schritt 3: HDV-Prävalenz bei Patienten mit chronischer Hepatitis B

Im Rahmen eines globalen systematischen Reviews und Meta-Analyse zur Abschätzung der HDV-Prävalenz in den sechs WHO-Regionen, der 282 Studien mit 376 Bevölkerungsstichproben aus 95 Ländern umfasste, wurden insgesamt 120.293 HBsAg-positive Patienten bezüglich der anti-HDV-Prävalenz getestet ([11], Seite 525). Für die europäische Region der WHO wurde dabei unter HBsAg-positiven Personen eine anti-HDV-Prävalenz von 3,0% (95%-KI: 2,09; 4,21) in der Allgemeinbevölkerung ermittelt ([11], Seite 528). Für Deutschland gibt das RKI in seinem Epidemiologischen Bulletin aus dem Jahr 2022 eine anti-HDV-Prävalenz bei chronisch mit HBV infizierten Personen in Deutschland von 0-7,4% an ([3], Seite 5). In einer bundesweiten Studie an 74 hepatologischen Schwerpunktzentren wurde bei 1,4% der HBV-positiven Patienten eine HDV-Infektion als Komorbidität angegeben, wobei die Art des HDV-Nachweises nicht genannt wurde ([54], Seite 25). In einer weiteren Studie an einer deutschen Universitätsklinik lag die anti-HDV-Prävalenz bei 5,3% ([55], Seite 1).

Im Folgenden wird deshalb eine Spanne für die anti-HDV-Prävalenz bei chronisch mit HBV-infizierten Personen von 1,4%-7,4% herangezogen. Die Angaben in der Literatur beziehen sich größtenteils auf die Detektion von anti-HDV bei HBsAg-positiven Patienten, womit die Prävalenz per se überschätzt ist, da die Daten zu anti-HDV auch ausgeheilte und somit nicht mehr aktive Infektionen umfassen.

Entsprechend müssen die Literaturangaben für die anti-HDV-Prävalenz zur Erfassung der Patienten mit persistierender Virämie und somit aktiver Infektion, die dem Anwendungsgebiet von BLV entsprechen, noch korrigiert werden. Der oben bereits beschriebene systematische Review stellt auch Informationen zur Prävalenz von HDV-RNA für die WHO-Region Europa bereit, da 5.073 anti-HDV-positive Patienten auf HDV-RNA getestet wurden und eine HDV-RNA-Prävalenz von 64,1% ermittelt wurde (95%-KI: 54,3%; 73,3%) ([11], Seite 528). In Ermangelung belastbarer deutscher Daten werden diese Angaben herangezogen.

Ansatz 1 – Schritt 4: Anzahl der Patienten mit chronischer HDV-Infektion

Es wird davon ausgegangen, dass zwischen 80%-100% der Patienten mit HDV-(Super-)Infektion eine chronische HDV-Infektion entwickeln ([7, 8, 66, 67], chronologisch Seite 434, 11, 344 und 235). Auch eine Analyse der französischen Datenbank des Nationalen Referenzzentrums zeigte, dass bei 88% der insgesamt 1.112 mit HDV/HBV-koinfizierten Patienten in Frankreich eine nachweisbare HDV-Viruslast (Medianwert: 165.000 Kopien/mL) vorlag ([68], Seite 533). Zur Quantifizierung der Patienten, die eine chronische HDV-Infektion entwickeln, wird deshalb eine Anteilsspanne von 80%-100% veranschlagt.

Ansatz 1 – Schritt 5: Anteil der Patienten mit kompensierter Lebererkrankung

In einer retrospektiven longitudinalen Beobachtungsstudie in Spanien mit 158 Patienten mit chronischer HDV-Infektion, respektive anti-HDV-Nachweis, blieb die Erkrankung bei 72% der Patienten stabil, wohingegen bei 18% eine hepatische Dekompensation auftrat ([66], Seite 438). Entsprechend wird davon ausgegangen, dass bei 72% der Patienten eine kompensierte Lebererkrankung vorliegt, wobei auch hier davon auszugehen ist, dass die Daten eine Überschätzung darstellen, da auch ausgeheilte Infektionen miterfasst werden.

Diskussion der Herleitung in Ansatz 1

Die hergeleiteten Patientenzahlen sind mit Unsicherheit behaftet, dies insbesondere aufgrund der Berücksichtigung von Daten zu anti-HDV und der resultierenden Miterfassung von ausgeheilten Infektionen. Zudem kann die fehlende explizite Berücksichtigung des Patientenalters (Ausschluss von Personen <18 Jahren) eine Überschätzung darstellen, jedoch ist vor dem Hintergrund der Altersverteilung der Patienten mit (chronischer) HDV-Infektion (siehe Abbildung 7) kaum eine relevante Abweichung zu erwarten. Des Weiteren beinhaltet die Zielpopulation von BLV nur Patienten mit kompensierter Lebererkrankung [26]. Die Abschätzung des entsprechenden Anteils der Patienten ist mit einer generellen Unsicherheit behaftet, so dass potentiell eine Unter- oder Überschätzung der Patientenzahl möglich ist.

Ansatz 2: Inzidenz-Ansatz (Abschätzung auf Basis der Inzidenz für Deutschland)

Dieser Ansatz wurde gewählt, um bei fehlenden nationalen Prävalenzdaten auf der Basis der jährlich gemeldeten Inzidenz von HDV-Infektionen die Prävalenz abzuleiten. Wie in Abschnitt 3.2.3 dargestellt, ist die Anzahl der gemeldeten Patienten mit HDV-Nachweis nach einem vorübergehenden Rückgang in den Jahren 2020 und 2021 in den Jahren 2022-2024 zwar auf weiterhin niedrigem Niveau, aber relativ deutlich gestiegen, was vermutlich auf die Aufnahme des HBV-Screenings in die GU-RL und in der Folge einen Anstieg zuvor nicht diagnostizierter HBV- und HDV-Infektionen zurückzuführen sein dürfte: So wurden im Jahr 2021 insgesamt 56 neu diagnostizierte Fälle gemeldet, in den Jahren 2022-2024 waren es 119, 134 und 116 (siehe Abbildung 2).

Zur Berechnung der Prävalenz wurde die durchschnittliche Lebenserwartung gemäß statistischem Bundesamt nach Geschlecht und Altersgruppen (1-Jahresintervalle) herangezogen. Dabei wurden die Angaben zur Lebenserwartung je Alter aus den letzten fünf Sterbetafeln gemittelt, um etwaige verzerrende Effekte durch die COVID-19-Pandemie zu minimieren [69-73]. Ebenso wurden über SurvStat@RKI die aktuellen HDV-Meldezahlen nach Geschlecht und Altersgruppen (1-Jahresintervalle) für die Jahre 2018-2023 abgefragt und durch Aufsummierung der jeweiligen Meldezahlen x Lebenserwartung je Altersstufe die Prävalenz für Deutschland ermittelt ([74], mit eigener Berechnung [75]).

In einem nächsten Schritt gilt es, die zusätzliche Sterblichkeit durch die HDV-Infektion noch zu berücksichtigen: Innerhalb von maximal fünf Jahren versterben mindestens 10% der Patienten ([12], Seite 425), so dass die Patientenzahl sich – stark vereinfacht – bei konservativer Annahme um 10% reduziert.

Analog zu Schritt 4 und 5 aus Ansatz 1 wird weiterhin berücksichtigt, dass zwischen 80%-100% der Patienten eine chronische HDV-Infektion entwickeln ([7], Seite 235) und nur etwa 72% der Patienten eine kompensierte Lebererkrankung aufweisen ([66], Seite 438) und somit für die Behandlung mit BLV in Frage kommen (vgl. Ansatz 1).

Diskussion der Herleitung in Ansatz 2

Bei Anwendung dieses Ansatzes wird die Fallzahl potentiell überschätzt, da zum einen die HDV-assozierte Mortalität mit nur 10% und zum anderen die aktuelle Infektionsrate (Inzidenz) zugrunde gelegt wurde. Des Weiteren sind auch Meldeeffekte möglich, so dass insgesamt keine verlässlichen Informationen über die Entwicklung im Zeitverlauf bestehen und entsprechend eine Über- oder Unterschätzung denkbar ist. Die Aufnahme des einmaligen HBV-Screenings in die GU-RL führte ab Oktober 2021 zu einem vorübergehenden Anstieg der Inzidenz, der sich jedoch nicht in diesem Maße fortsetzen wird, da bisher nicht-erkannte Infektionen per se nur einmal neu detektiert werden. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass es im Rahmen der GESU zu Doppelmeldungen bereits erfasster HDV-Infizierter kommen kann.

Eine Unterschätzung der Patientenzahl ist mit diesem Ansatz ebenfalls denkbar: So werden nicht alle HBV-infizierten Patienten detektiert und von den diagnostizierten Patienten wiederum werden nicht alle auf HDV getestet. Eine Quantifizierung dieser Unterschätzung ist nicht verlässlich möglich.

Des Weiteren sind verzerrende Effekte durch die erhöhte Sterblichkeit während der COVID-19-Pandemie denkbar, da die Sterbefallzahlen in die Berechnung der durchschnittlichen Lebenserwartung eingehen.

Ansatz 3: Abschätzung auf Basis der Prävalenz in Relation zur Inzidenz (Prävalenz-/Inzidenzverhältnis-Ansatz)

Dieser Ansatz basiert auf dem Verhältnis der Meldezahlen von HDV zu HBV und dient zur Berechnung der Anzahl an Patienten mit chronischer HDV-Infektion, unter der Voraussetzung, dass für HBV- und HDV-Infektion dieselben Erkennungs- und Meldefaktoren zugrunde liegen. Dadurch sollen nicht erfasste HDV-Infektionen berücksichtigt werden, die vor allem in Ansatz 2 zu einer möglichen Unterschätzung führen können.

Die vom RKI veröffentlichten Neuinfektionszahlen für Hepatitis B lag im Jahr 2024 bei 22.403 Patienten [74], die Gesamtzahl der Neuinfektionen mit HDV bei 116 Patienten (siehe Abbildung 2), entsprechend einem Anteil von 0,52% (HDV/HBV). Aufgrund der beschriebenen Schwankungen der gemeldeten Infektionszahlen für HBV und HDV wird der Mittelwert von 0,64% aus den Jahren 2018-2024 für die Berechnung angesetzt [74]).

In Deutschland liegt der Anteil an HBsAg-positiven Patienten in der Bevölkerung bei 0,3%-0,5% (siehe Ansatz 1 – Schritt 1). Auf Basis der HBsAg-Prävalenz und des ermittelten Anteils an HDV-Infektionen von 0,64% wird im Weiteren auch hier (wie bei den anderen Ansätzen) noch berücksichtigt, dass 80-100% der Patienten eine chronischen HDV-Infektion entwickeln ([7], Seite 235) und bei ca. 72% eine kompensierte Lebererkrankung vorliegt ([66], Seite 438).

Diskussion der Herleitung in Ansatz 3

Während die Stärke des Ansatzes in der Verwendung von gesicherten Zahlen liegt, ist eine wesentliche Schwäche, dass die Infektions-Dynamik damit nur stark vereinfacht erfasst wird, weshalb sowohl Über- als auch Unterschätzungen möglich sind. Zudem werden krankheitsspezifische Faktoren wie die erhöhte Mortalität bei chronischer HDV-Infektion nicht erfasst, was zu einer Überschätzung führen kann. Des Weiteren kann der fehlende Ausschluss von Personen <18 Jahren zu einer Überschätzung führen, dies wird jedoch als vernachlässigbar eingestuft (Abbildung 7).

Synthese der Ansätze 1 bis 3

Im Überblick führen die drei Ansätze zur Ermittlung der Zielpopulation in Deutschland zu folgenden Ergebnissen:

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

Methode	Literatur-Ansatz (Ansatz 1)	Inzidenz-Ansatz (Ansatz 2)	Prävalenz-Inzidenzverhältnis-Ansatz (Ansatz 3)
Unterer Schätzer	143	2.278	821
Oberer Schätzer	3.161	2.847	1.711
Gesamtspanne	143-3.161		
GKV=Gesetzliche Krankenversicherung			

Basierend auf den verschiedenen Ansätzen und einem GKV-Anteil von 89,0% wird insgesamt eine Spanne von 143-3.161 Patienten für die GKV-Zielpopulation mit chronischer HDV-Infektion ermittelt. Dies entspricht Ansatz 1. Die mit den Ansätzen 2 und 3 ermittelten kleineren, aber jeweils innerhalb der Spanne aus Ansatz 1 liegenden Spannen stützen die Annahme, dass die Patientenzahlen sich innerhalb der genannten Grenzen bewegen.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Der Anstieg der Fallzahlen in den Jahren 2022-2024 wird zum einen auf die Aufnahme eines einmaligen HBV-Screenings für Patienten ab 35 Jahren in die GU-RL seit Oktober 2021 zurückgeführt, wodurch mit einem vorübergehenden Anstieg der Inzidenz der Hepatitis B und in der Folge auch mit einer Zunahme bisher unentdeckter HDV-Infektionen zu rechnen ist. Allerdings handelt es sich hierbei nicht um einen tatsächlichen Anstieg auf Basis von Neuinfektionen, sondern um eine Folge des vermehrten Testens. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass es im Rahmen der GESU zu Doppelmeldungen bereits erfasster HDV-Infizierter kommen kann. Ein weiterer möglicher Faktor für den beobachteten Anstieg ist eine Kompensation des in den Jahren 2020 und 2021 beobachteten Rückgangs der HDV-

Neuinfektionen aufgrund der COVID-19-Pandemie [3]. Im Hinblick auf den Zuzug von Migranten aus der Ukraine wird aufgrund der bezüglich mit Deutschland vergleichbaren HDV-Prävalenz [4] und des rückläufigen Trends bei den Zuzugszahlen von keiner Steigerung der HDV-Prävalenz ausgegangen.

Wie bereits beschrieben bewegen sich die gemeldeten Zahlen der HDV-Infektionen ungeachtet leichter jährlicher Schwankungen auf konstant niedrigem Level. Es wird davon ausgegangen, dass in den nächsten Jahren jährlich 70-80 HDV-Infektionen über alle Altersstufen hinweg neu diagnostiziert werden. Die Prävalenz wird sich vermutlich auf einem etwas höheren Niveau als zuvor einpendeln. Insgesamt ist damit nicht von einer wesentlichen Änderung der Inzidenz oder Prävalenz der chronischen HDV-Infektion in den nächsten fünf Jahren auszugehen.

Tabelle 3-4: Entwicklung der Patientenzahl im Zeitraum von 2026 bis 2030

Jahr	HDV-Neuinfektionen	HDV-Prävalenz ^a
2026	70-80	642-6.754
2027	70-80	711-6.833
2028	70-80	779-6.911
2029	70-80	848-6.989
2030	70-80	916-7.068

a: Es wird davon ausgegangen, dass innerhalb von maximal fünf Jahren mindestens 10% der Patienten versterben [12]
HDV=Hepatitis-D-Virus

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsbereichs, 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 gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: 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
BLV	Erwachsene Patienten mit einer chronischen HDV-Infektion und kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden	Beträchtlich	143-3.161

BLV=Bulevirtid, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HDV=Hepatitis-D-Virus, RNA=Ribonukleinsäure

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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 4A wurde der Zusatznutzen von BLV für die in Tabelle 3-5 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 beziehungsweise 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 (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise 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.

Angaben zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf sind der deutschen S3-Leitlinie und dem zugehörigen Addendum und ausgewählter Sekundärliteratur sowie den dort zitierten Quellen entnommen.

Die Daten zur Epidemiologie von HDV in Deutschland basieren im Wesentlichen auf den gemäß IfSG gemeldeten und vom RKI veröffentlichten Fallzahlen (Epidemiologisches Bulletin sowie Abfrage über SurvStat@RKI 2.0). Darüber hinaus wurde ausgewählte Literatur berücksichtigt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Robert Koch-Institut. Hepatitis B und D RKI-Ratgeber. Stand: 5. Februar 2018. URL: https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/RKI-Ratgeber/Ratgeber_Ratgeber_HepatitisB.html?nn=16777040 (aufgerufen am: 15. Juli 2025).
- [2] Cornberg M, Sandmann L, Protzer U, Niederau C, Tacke F, Berg T, et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion (AWMF-Register-Nr. 021-11). 2021.
- [3] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin (30/2022). Welt-Hepatitis-Tag: Virushepatitis B und D im Jahr 2021. 28. Juli 2022.
- [4] Heidrich B, Wedemeyer H. Natürlicher Verlauf und aktuelle Therapieoptionen der chronischen Hepatitis-D-Virusinfektion. Arzneimitteltherapie. 2011;29(12).
- [5] World Health Organization. Fact Sheet – Hepatitis D. 10. April 2025. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d> (aufgerufen am: 26. Juni 2025).
- [6] Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis D Information. Hepatitis D Questions and Answers for Health Professionals. 2020. URL: <https://archive.cdc.gov/#/details?url=https://www.cdc.gov/hepatitis/hdv/hdvfaq.htm> (aufgerufen am: 26. Juni 2025).
- [7] Da BL, Heller T, Koh C. Hepatitis D infection: from initial discovery to current investigational therapies. Gastroenterol Rep (Oxf). 2019 Aug;7(4):231-45.
- [8] Farci P, Niro AG. Current and Future Management of Chronic Hepatitis D. Gastroenterology & hepatology. 2018 Jun;14(6):342-51.
- [9] Dudareva S, Faber M, Zimmermann R, Bock CT, Offergeld R, Steffen G, et al. [Epidemiology of viral hepatitis A to E in Germany]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2022 Feb;65(2):149-58.
- [10] Deutsche Leberhilfe e. V. Lebererkrankungen Hepatitis D. 2024. URL: <https://www.leberhilfe.org/lebererkrankungen/hepatitis-d/> (aufgerufen am: 26. Juni 2025).
- [11] Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, Giorgi E, Kyomuhangi I, de Martel C, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2020 Sep;73(3):523-32.

- [12] 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. *Gut*. 2000 Mar;46(3):420-6.
- [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*. 2020 Apr 27;221(10):1677-87.
- [14] Gheorghe L, Iacob S, Simionov I, Vadan R, Gheorghe C, Iacob R, et al. Natural history of compensated viral B and D cirrhosis. *Romanian journal of gastroenterology*. 2005 Dec;14(4):329-35.
- [15] 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.
- [16] Palom A, Rodríguez-Tajes S, Navascués CA, García-Samaniego J, Riveiro-Barciela M, Lens S, et al. Long-term clinical outcomes in patients with chronic hepatitis delta: the role of persistent viraemia. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2020 Jan;51(1):158-66.
- [17] Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, Russo A, Sangiovanni A, de Franchis R, et al. A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2009 May;136(5):1629-38.
- [18] Roulot D, Brichler S, Layese R, BenAbdesselam Z, Zoulim F, Thibault V, et al. Origin, HDV genotype and persistent viremia determine outcome and treatment response in patients with chronic hepatitis delta. *J Hepatol*. 2020 Nov;73(5):1046-62.
- [19] Romeo R, Foglieni B, Casazza G, Spreafico M, Colombo M, Prati D. High serum levels of HDV RNA are predictors of cirrhosis and liver cancer in patients with chronic hepatitis delta. *PloS one*. 2014;9(3):e92062.
- [20] Ricco G, Popa DC, Cavallone D, Iacob S, Salvati A, Tabacelia D, et al. Quantification of serum markers of hepatitis B (HBV) and Delta virus (HDV) infections in patients with chronic HDV infection. *J Viral Hepat*. 2018 Aug;25(8):911-9.
- [21] Sandmann L, Cornberg M. Experimental Drugs for the Treatment of Hepatitis D. *J Exp Pharmacol*. 2021;13:461-8.
- [22] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin (48/2022). Impfquoten von Kinderschutzimpfungen in Deutschland. 1. Dezember 2022.
- [23] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin (50/2024). Impfquoten in Deutschland – Ergebnisse aus dem RKI-Impfquotenmonitoring. Poliomyelitis-Impfquoten bei Kindern 2024.
- [24] Bundesministerium für Bildung und Forschung. Hepatitis D wird endlich behandelbar. Newsletter 101. 2021 26. Juni 2025.
- [25] Sandmann L, Berg T, Deterding K, Fischer N, Hinrichsen H, Petersen J, et al. Addendum „Antivirale Therapie der chronischen Hepatitis-D-Virusinfektion“ zur S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (AWMF-Register-Nr. 021-11). 2023.
- [26] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Hepcludex (Bulevirtid) 2 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand der Information: November 2024.
- [27] Mentha N, Clement S, Negro F, Alfaiate D. A review on hepatitis D: From virology to new therapies. *J Adv Res*. 2019 May;17:3-15.

- [28] Fattovich G, Boscaro S, Noventa F, Pornaro E, Stenico D, Alberti A, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on progression to cirrhosis in chronic hepatitis type B. *J Infect Dis.* 1987 May;155(5):931-5.
- [29] Béguelin C, Moradpour D, Sahli R, Suter-Riniker F, Luthi A, Cavassini M, et al. Hepatitis delta-associated mortality in HIV/HBV-coinfected patients. *J Hepatol.* 2017 Feb;66(2):297-303.
- [30] Alfaiate D, Clément S, Gomes D, Goossens N, Negro F. Chronic hepatitis D and hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hepatol.* 2020 Sep;73(3):533-9.
- [31] Kamal H, Fornes R, Simin J, Stal P, Duberg AS, Brusselaers N, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B and D virus co-infected patients: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Viral Hepat.* 2021 Oct;28(10):1431-42.
- [32] pharmaand GmbH. Produktinformation Pegasys (Peginterferon alfa-2a). Stand der Information: 4. September 2024.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] Heidrich B, Yurdaydin C, Kabacam G, Ratsch BA, Zachou K, Bremer B, et al. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology.* 2014 Jul;60(1):87-97.
- [37] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. *J Hepatol.* 2023.
- [38] National Institute for Health and Care Excellence. Hepatitis B (chronic): diagnosis and management. Clinical guideline. Published: 26 June 2013. Last updated: 20. Oktober 2017.
- [39] Wranke A, Serrano BC, Heidrich B, Kirschner J, Bremer B, Lehmann P, et al. Antiviral treatment and liver-related complications in hepatitis delta. *Hepatology.* 2017 Feb;65(2):414-25.
- [40] 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.
- [41] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin (29/2019): Virushepatitis B und D im Jahr 2018. 18. Juli 2019.
- [42] 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.* 2019 Mar;68(3):512-21.
- [43] Wedemeyer H, Negro F. Devil hepatitis D: an orphan disease or largely underdiagnosed? *Gut.* 2019 Mar;68(3):381-2.
- [44] Robert Koch-Institut. Falldefinitionen des RKI 2025: Hepatitis D (Hepatitis-D-Virus). 2025.

- [45] Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0. Abfrage: Gemeldete Fallzahlen (über Gesundheitsamt und Landesstelle): Hepatitis D in den Jahren 2016 bis 2025. URL: <https://survstat.rki.de/> (aufgerufen am: 30. Juni 2025).
- [46] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin (1/2023). Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten 52. Woche 2022. 5. Januar 2023.
- [47] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin (1/2024). Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten 52. Woche 2023. 4. Januar 2024.
- [48] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin (1/2025). Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten 52. Woche 2024. 2. Januar 2025.
- [49] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie: Einführung eines Screenings auf Hepatitis-B- und auf Hepatitis-C-Virusinfektion. 20. November 2020.
- [50] Gemeinsamer Bundesausschuss. Pressemitteilungen und Meldungen. Abrechnungsziffern stehen fest: Ab 1. Oktober drei neue Leistungen in der gesetzlichen Krankenversicherung. 2021. URL: <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen-meldungen/988/> (aufgerufen am: 3. April 2025).
- [51] Robert Koch-Institut. Empfehlungen zu Präventions- und Gesundheitsangeboten für die aus der Ukraine Geflüchteten für HIV und andere sexuell und durch Blut übertragbare Infektionen. 21. März 2022. URL: https://www.rki.de/DE/Content/GesundAZ/F/Flucht/Praeventions_Gesundheitsangebote_Gefluechtete_HIV.html (aufgerufen am: 26. November 2024).
- [52] Statistisches Bundesamt. Gesellschaft – Bevölkerung: Starker Zuwachs an ukrainischen Staatsbürgern seit Ende Februar 2022. 2025. URL: https://www.destatis.de/DE/Im-Fokus/Ukraine/Gesellschaft/_inhalt.html (aufgerufen am: 10. April 2025).
- [53] Steffen G, Sperle I, Leendertz SA, Sarma N, Beermann S, Thamm R, et al. The epidemiology of Hepatitis B, C and D in Germany: A scoping review. PloS one. 2020;15(3):e0229166.
- [54] 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 Querschnittsstudie. Z Gastroenterol Hepatol. 2012;50(1):22-9.
- [55] Roggenbach I, Chi X, Lempp FA, Qu B, Walter L, Wu R, et al. HDV Seroprevalence in HBsAg-Positive Patients in China Occurs in Hotspots and Is Not Associated with HCV Mono-Infection. Viruses. 2021 Sep 10;13(9).
- [56] Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0. Abfrage: Gemeldete Fallzahlen (über Gesundheitsamt und Landesstelle): Hepatitis D nach Geschlecht (alle Altersstufen) in den Jahren 2016 bis 2024. URL: <https://survstat.rki.de> (aufgerufen am: 30. Juni 2025).
- [57] Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0. Abfrage: Gemeldete Fallzahlen (über Gesundheitsamt und Landesstelle): Hepatitis D nach Altersgruppen im Jahr 2024. URL: <https://survstat.rki.de> (aufgerufen am: 30. Juni 2025).
- [58] Gilead Sciences GmbH. Herleitung der Patientenzahlen. 2025.
- [59] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bulevirtid (chronische Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion). 18. Februar 2021.
- [60] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bulevirtid (chronische Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion). 18. Februar 2021.

- [61] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – KF24Bund. Stand: August 2024.
- [62] Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2023. 2025. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-basis-2022.html#1343598> (aufgerufen am: 30. Juni 2025).
- [63] European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review on hepatitis B and C prevalence in the EU/EEA. 2016 3. April 2025.
- [64] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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). 22. März 2019.
- [65] Wolffram 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 Jun;62(6):1256-64.
- [66] 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.
- [67] Wranke A, Hardtke S, Wedemeyer H. Aktuelles Management der Hepatitis Delta. *J Gastroenterol Hepatol Erkr.* 2015;13(4):11-7.
- [68] 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. 2015.
- [69] Statistisches Bundesamt. Sterbetafeln. Ergebnisse aus der laufenden Berechnung von Periodensterbetafeln für Deutschland und die Bundesländer. Wiesbaden 2017/2019. 2020.
- [70] Statistisches Bundesamt. Sterbetafeln. Ergebnisse aus der laufenden Berechnung von Periodensterbetafeln für Deutschland und die Bundesländer. Wiesbaden 2018/2020. 2021.
- [71] Statistisches Bundesamt. Sterbetafeln. EVAS-Nummer 12621. Wiesbaden 2019/21. 2022.
- [72] Statistisches Bundesamt. Sterbetafeln. EVAS-Nummer 12621. Wiesbaden 2020/22. 2023.
- [73] Statistisches Bundesamt. Sterbetafeln. EVAS-Nummer 12621. Wiesbaden 2021/23. 2024.
- [74] Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0. Abfrage: Gemeldete Fallzahlen (über Gesundheitsamt und Landesstelle): Hepatitis B und Hepatitis D in den Jahren 2018 bis 2024. 2025. URL: <https://survstat.rki.de> (aufgerufen am: 21. Juli 2025).
- [75] Gilead Sciences GmbH. Prävalenzberechnung (für Ansatz 2 der Herleitung der Patientenzahlen). 2025.

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 in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-6: 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 (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
BLV ^a	Erwachsene Patienten mit chronischer HDV-Infektion und kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden	Kontinuierlich (1x täglich eine Durchstechflasche)	365	365	365
BSC ^a	Erwachsene Patienten mit chronischer HDV-Infektion und kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden	Patientenindividuell unterschiedlich			

Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.

a: Gemäß Fachinformation soll BLV als Monotherapie oder in Kombination mit einem Nukleosid-/Nukleotidanalogon zur Behandlung der HBV-Grundinfektion verabreicht werden [1]. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet der chronischen Hepatitis D, der per definitionem eine Hepatitis-B-Infektion zugrunde liegt. Es wird daher davon ausgegangen, dass eine Behandlung der Hepatitis-B-Infektion bei allen Patienten, unabhängig davon, welche HBV-Behandlung sie bekommen, durchgeführt wird. Folglich kann auf die Darstellung der HBV-Arzneimittel verzichtet werden.

BSC=Best Supportive Care, BLV=Bulevirtid, HBV=Hepatitis-B-Virus, HDV=Hepatitis-D-Virus, RNA=Ribonukleinsäure

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

BLV sollte einmal täglich (alle 24 Stunden \pm 4 Stunden) als Monotherapie oder in Kombination mit einem Nukleosid-/Nukleotidanalogon zur Behandlung der HBV-Grundinfektion verabreicht werden [1]. Für die Kostendarstellung wurde vor folgendem Hintergrund nur die BLV-Therapie berücksichtigt: Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich allein auf das Anwendungsgebiet der chronischen Hepatitis D, der per definitionem eine Hepatitis-B-Infektion zugrunde liegt. Es wird davon ausgegangen, dass bei allen therapiebedürftigen

Patienten eine Therapie der Hepatitis-B-Infektion durchgeführt wird. Da die entsprechenden Kosten für die HBV-Therapie somit sowohl für das zu bewertende Arzneimittel, als auch für die zVT in Frage kommen, wird auf die Kostendarstellung der HBV-Arzneimittel verzichtet.

Für weitere Informationen zur gleichzeitigen Anwendung mit den Nukleosid-/Nukleotidanaloga zur Behandlung der HBV-Infektion siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation [1].

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). 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 3-7: 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 (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsbereich international gebräuchlichen Maßes)
BLV	Erwachsene Patienten mit chronischer HDV-Infektion und kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden	365	2 mg als subkutane Injektion	2 mg x 365 Tage=730 mg
BSC	Erwachsene Patienten mit chronischer HDV-Infektion und kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden	Patientenindividuell unterschiedlich		
BSC=Best Supportive Care, BLV=Bulevirtid, HDV=Hepatitis-D-Virus, RNA=Ribonukleinsäure				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsbereich gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

BLV sollte einmal täglich in einer Dosierung von 2 mg durch subkutane Injektion verabreicht werden [1].

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht bekannt. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie dies mit einem klinischen Nutzen verbunden ist. Im Falle einer anhaltenden (6 Monate) HBsAg-Serokonversion oder eines Verlusts des virologischen oder biochemischen Ansprechens sollte ein Behandlungsabbruch erwogen werden [1].

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

Geben Sie in Tabelle 3-8 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. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. 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 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel 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
BLV (Hepcludex, 30x 2 mg Durchstechflasche)	5.981,31 €	5.979,54 € [1,77 € ^a]
BSC	Patientenindividuell unterschiedlich	

Stand: Lauer-Taxe: 1. Juli 2025
 a: Rabatt nach § 130 SGB V
 BSC=Best Supportive Care, BLV=Bulevirtid, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-8 stellen die Apothekenabgabepreise von patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Apothekenabgabepreise der ausgewählten Packungen. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt [2].

Zur Ermittlung der Kosten werden zudem folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte auf den jeweiligen Apothekenabgabepreis in Anrechnung gebracht:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-9: 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
BLV	Erwachsene Patienten mit chronischer HDV-Infektion und kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden	Keine	-	-
BSC	Erwachsene Patienten mit chronischer HDV-Infektion und kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden	Keine	-	-

BSC=Best Supportive Care, BLV=Bulevirtid, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HDV=Hepatitis-D-Virus, RNA=Ribonukleinsäure

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß Dossiervorlage sollen in den Kosten für zusätzliche Leistungen nur die Leistungen aufgeführt werden, die zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT regelhaft unterschiedlich sind. Analog zum Vorgehen des G-BA werden ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (beispielsweise Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, nicht abgebildet. Spezifische, zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen bei der Anwendung von BLV nicht an.

Sowohl bei der Behandlung mit BLV als auch unter der zVT BSC werden supportive Maßnahmen begleitend eingesetzt (wie für die Hepatitis-Behandlung generell empfohlen). Entsprechend bestehen bei der Anwendung keine regelhaften Unterschiede der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-9 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 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend.	-
GKV=Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-9 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-10 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
BLV	Erwachsene Patienten mit chronischer HDV-Infektion und kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden	Keine	0,00 €
BSC	Erwachsene Patienten mit chronischer HDV-Infektion und kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden	Keine	0,00 €

BSC=Best Supportive Care, BLV=Bulevirtid, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HDV=Hepatitis-D-Virus, RNA=Ribonukleinsäure

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-12 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. 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 beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-12: 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. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Helfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
BLV	Erwachsene Patienten mit chronischer HDV-Infektion und kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden	72.751,07 €	0,00 €	0,00 €	72.751,07 €
BSC	Erwachsene Patienten mit chronischer HDV-Infektion und kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden	Patienten-individuell unterschiedlich	0,00 €	0,00 €	Patienten-individuell unterschiedlich

Quelle für die Berechnung: [2]
BSC=Best Supportive Care, BLV=Bulevirtid, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HDV=Hepatitis-D-Virus, RNA=Ribonukleinsäure

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 Anwendungsbereichs, 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. Differenzieren Sie nach ambulanten und stationären Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Kontraindikationen aufgrund von Interaktionen

BLV muss unter Beachtung der in der Fachinformation gelisteten Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen eingesetzt werden [1]. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen betreffen insbesondere das Vorliegen einer dekompensierten Leberzirrhose, Exazerbation nach Behandlungsende, Risiken im Zusammenhang mit der Koinfektion mit dem humanen Immunschwächevirus und dem Hepatitis-C-Virus. Insgesamt wird hieraus jedoch keine Änderung des Versorgungsanteils mit BLV erwartet.

Ambulante vs. stationäre Versorgung

Als medikamentöse Therapie bei einer chronischen Erkrankung wird BLV im Grunde ausschließlich ambulant eingesetzt.

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:

- Voraussetzung für die Therapie ist die Diagnose – die auf dem Literatur-Ansatz basierende maximale Zielpopulation umfasst auch Patienten in Deutschland, die noch nicht diagnostiziert wurden. Da auch vor dem Hintergrund des allgemeinen HBV-Screenings innerhalb der GESU mit derzeit steigenden HBV-Diagnoseraten nicht davon auszugehen ist, dass auch alle HDV-Patienten diagnostiziert werden, muss die Behandlungsrate per se (deutlich) niedriger liegen als die maximale Zielpopulation.
- Zwar soll bei allen Patienten mit chronischer HDV-Infektion und nachweisbarer HDV-RNA Leitlinien-gemäß die Möglichkeit einer antiviralen Therapie geprüft werden, allerdings ist davon auszugehen, dass beispielsweise aufgrund von Kontraindikationen oder anderen klinischen Erwägungen nicht alle Patienten behandelt werden.
- Die Therapie sollte zulassungsgemäß so lange weitergeführt werden, wie ein klinischer Nutzen vorliegt, entsprechend sollte die Therapie dann, wenn ein klinischer Nutzen nicht mehr vorliegt, beendet werden.

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 beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise 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.

Die Informationen zur Dosierung und dem Therapieschema wurden der Fachinformation von BLV entnommen.

Die aktuellen Preisangaben wurden der Lauer-Taxe (Stand 1. Juli 2025) entnommen (Online-Version). Die Informationen zu Dosierung und Therapieschema basieren auf der Fachinformation von BLV.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Hepcludex (Bulevirtid) 2 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand der Information: November 2024.
- [2] Gilead Sciences GmbH. Kostenberechnung. 2025.

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.

Die folgenden Angaben wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (European Public Assessment Report [EPAR] – Produktinformation) von BLV entnommen [1]. Die Nummerierung der Kapitel ist aufgehoben, um eine Verwechslung mit der Dossier-Nummerierung zu vermeiden.

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

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

Dosierung

BLV sollte einmal täglich (alle 24 Stunden \pm 4 Stunden) durch subkutane Injektion als Monotherapie oder in Kombination mit einem Nukleosid-/Nukleotidanalogon zur Behandlung der HBV-Grundinfektion verabreicht werden.

Die empfohlene Dosis von BLV bei erwachsenen Patienten beträgt 2 mg einmal täglich.

Für Informationen zur gleichzeitigen Anwendung mit Nukleosid-/Nukleotidanalogon zur Behandlung der HBV-Infektion siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Behandlungsdauer

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

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

Versäumte Dosen

Wenn eine Injektion ausgelassen wurde und seit dem geplanten Zeitpunkt weniger als 4 Stunden vergangen sind, muss die Injektion so bald wie möglich durchgeführt werden. Der Zeitpunkt der nächsten Injektion wird nicht ab dem Zeitpunkt der „Rettungs“-Injektion berechnet, sondern gemäß dem zuvor festgelegten Injektionsplan. Daher muss am folgenden Tag zur festgelegten Zeit mit dem üblichen Anwendungsschema fortgefahrene 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 BLV 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 BLV bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose sind nicht erwiesen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLV bei Kindern und Jugendlichen im Alter von <18 Jahren wurden nicht in klinischen Studien untersucht. Die empfohlene Dosierung von BLV für pädiatrische Patienten mit kompensierter Lebererkrankung ab einem Alter von 3 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg basiert auf einer populationspharmakokinetischen/pharmakodynamischen Modellierung und Simulation (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Art der Anwendung

Nur zur subkutanen Anwendung. BLV kann an Stellen wie dem Oberschenkel oder in den Bauch injiziert werden.

Die Patienten, die sich das Arzneimittel selbst verabreichen, bzw. die Betreuungspersonen, die das Arzneimittel verabreichen, sind angemessen zu unterweisen, um das Risiko von Reaktionen an der Injektionsstelle zu minimieren.

Die im Karton enthaltene „Schritt-für-Schritt-Injektionsanleitung“ muss vom Patienten oder der Betreuungsperson sorgfältig beachtet werden.

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

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

HDV- und HBV-GT

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

Dekompensierte Lebererkrankung

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

Koinfektion mit 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; Tenofovirdisoproxilfumarat wurde zusammen mit BLV angewendet. Eine engmaschige Überwachung der HBV-DNA-Konzentrationen wird empfohlen.

Hepatitis-Exazerbationen nach Behandlungsende

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

Koinfektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) und dem HCV

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“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

In vitro wurde gezeigt, dass bestimmte Arzneimittel das Ziel von BLV, das 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 BLV angewendet werden. Nach Möglichkeit ist die gleichzeitige Anwendung dieser Substrate zu vermeiden.

In vitro wurde eine Inhibition von OATP1B1/3-Transportern durch BLV beobachtet, jedoch nur bei einer Konzentration von $\geq 0,5 \mu\text{M}$, die in vivo nur nach Anwendung hoher BLV-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 BLV keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Tenofovir gezeigt.

In vitro wurde bei klinisch relevanten Konzentrationen keine CYP-Inhibition durch BLV beobachtet. In einer klinischen Studie wurde in Kombination mit hoch dosiertem BLV (10 mg) und Tenofovir (245 mg) ein Anstieg des geometrischen Mittels der partiellen Area under the Curve (AUC)_{2-4h}-Werte von gleichzeitig angewendetem Midazolam (CYP3A4-Substrat) um ca. 40% beobachtet, während bei Tenofovir allein keine signifikanten Auswirkungen auf die AUC_{2-4h} 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).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)***Schwangerschaft***

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von BLV 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 BLV während der Schwangerschaft sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütung anwenden, zu vermeiden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob BLV in die Muttermilch übergeht. Daher sollte die Entscheidung, ob gestillt/abgestillt oder ob die Therapie mit BLV abgesetzt/nicht angewendet werden soll, unter Berücksichtigung der Vorteile des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Frau getroffen werden.

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

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

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

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

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

Es bestehen 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.

Die folgenden Informationen wurden Annex IIb (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR – Produktinformation) von BLV entnommen [1]:

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

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

Es bestehen 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.

Nicht zutreffend.

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

Es bestehen 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 EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zu den wichtigen Risiken und fehlenden Informationen sind im Risk-Management-Plan (RMP) folgende Maßnahmen zur Risikominimierung beschrieben [2]:

Tabelle 3-13: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Wichtige identifizierte Risiken	Hepatitis-Exazerbationen nach Behandlungsende
Wichtige potenzielle Risiken	Keine
Fehlende Informationen	Verwendung bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung
	Verwendung bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung
	Langzeit-Sicherheit einer Erhöhung der Gallensäuren

Tabelle 3-14: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Hepatitis-Exazerbationen nach Behandlungsende	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.4: Empfehlung zum Monitoring von HBV-DNA, HDV-RNA und Transaminasespiegel nach Behandlungsende von BLV • Fachinformation Abschnitt 4.8 • Patienteninformation Abschnitte 2 und 3
Wichtige potentielle Risiken	
-	-
Fehlende Informationen	
Verwendung bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.8 und 5.2 • Fachinformation Abschnitt 4.2 und Patienteninformation Abschnitt 2: Empfehlung zum Monitoring der Nierenfunktion
Verwendung bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2 • Patienteninformation Abschnitt 2
Langzeit-Sicherheit einer Erhöhung der Gallensäuren	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.8 • Patienteninformation Abschnitt 4

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

Es 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 gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

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

Es bestehen 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 wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR – Produktinformation) und dem RMP entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Gilead Sciences Ireland UC. Produktinformation Hepcludex. Stand der Information: November 2024.
- [2] Gilead. EU Risk Management Plan for Hepcludex® (Bulevirtide). 2025.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des 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 3-15 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 gegebenenfalls 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 gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-15: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) 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.	Monitoring von HBV-DNA, HDV-RNA und Transaminasespiegel	Im Falle einer anhaltenden (6 Monate) HBsAg-Serokonversion oder eines Verlusts des virologischen oder biochemischen Ansprechens sollte ein Behandlungsabbruch erwogen werden. (Abschnitt 4.2, Seite 3) Eine engmaschige Überwachung der HBV-DNA-Konzentrationen wird empfohlen. (Abschnitt 4.4, Seite 4) Bei Abbruch der Behandlung sind die Leberfunktionstests (einschließlich der Transaminasespiegel) sowie die HBV-DNA- und HDV-RNA-Viruslast sorgfältig zu überwachen. (Abschnitt 4.4, Seite 4)	Ja

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
2.	Überwachung der Nierenfunktion	Die Nierenfunktion ist sorgfältig zu überwachen. (Abschnitt 4.2, Seite 3)	Ja

DNA=Desoxyribonukleinsäure, HBsAg=Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, HDV=Hepatitis-D-Virus, RNA=Ribonukleinsäure

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben wurden der Produktinformation zu BLV vom November 2024 entnommen [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-15, 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 3-15 bei.

Die zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-15 werden durch den EBM abgebildet.

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

EBM-Version: 3. Quartal 2025 (www.kbv.de/media/sp/EBM)

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 gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

- [1] Gilead Sciences Ireland UC. Produktinformation Hepcludex. Stand der Information: November 2024.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezuglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den

Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-16: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studien-titel	Name des Studienre-gisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer an deutschen Prüf-stellen
Nicht zutreffend								
Gesamt								
In Prozent (%)								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.