

Bulevirtid (chronische Hepatitis D)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar consisting of 18 squares of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue background that spans the first 14 squares of this bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-113

Version: 1.0

Stand: 27.11.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2142

DOI: 10.60584/A25-113

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Bulevirtid (chronische Hepatitis D) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.09.2025

Interne Projektnummer

A25-113

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-113>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bulevirtid (chronische Hepatitis D); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-113>.

Schlagwörter

Bulevirtid, Hepatitis D – chronische, Kind, Adoleszent, Erwachsener, Nutzenbewertung, NCT03852719

Keywords

Bulevirtide, Hepatitis D – Chronic, Child, Adolescent, Adult, Benefit Assessment, NCT03852719

Medizinisch-fachliche Beratung

- Christoph F. Dietrich

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

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Ingo van Thiel.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und der Deutschen Leberhilfe e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie die Deutsche Leberhilfe e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sarah Hardebeck
- Simon Bogner
- Stefan Kobza
- Petra Kohlepp
- Philip Kranz
- Anne-Kathrin Petri
- Katherine Rascher
- Min Ripoll
- Sonja Schiller

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Bulevirtid wird angewendet zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus-Infektion bei erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und 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-RNA getestet wurden.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Bulevirtid gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.09.2025 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A/B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A/B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A/B, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

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

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.15
I 3 Fragestellung 1: Erwachsene mit chronischer HDV-Infektion	I.16
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.16
I 3.1.1 Eingeschlossene Studien	I.17
I 3.1.2 Studiencharakteristika	I.18
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.28
I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.28
I 3.2.2 Verzerrungspotenzial.....	I.32
I 3.2.3 Ergebnisse.....	I.34
I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.39
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.41
I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.41
I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.44
I 4 Fragestellung 2: Kinder und Jugendliche (3 bis < 18 Jahre) mit chronischer HDV-Infektion	I.46
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.46
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.47
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.47
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.49
I 6 Literatur	I.50
I Anhang A Suchstrategien.....	I.53
I Anhang B Ergänzende Darstellung des Endpunkts kombiniertes Ansprechen.....	I.54
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.55
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.58

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Bulevirtid	I.6
Tabelle 3: Bulevirtid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.13
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Bulevirtid	I.15
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Bulevirtid vs. BSC.....	I.18
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Bulevirtid vs. keine Behandlung	I.19
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Bulevirtid vs. keine Behandlung	I.21
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Bulevirtid vs. keine Behandlung	I.25
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Bulevirtid vs. keine Behandlung	I.27
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Bulevirtid vs. keine Behandlung	I.29
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Bulevirtid vs. keine Behandlung	I.33
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Bulevirtid vs. keine Behandlung	I.35
Tabelle 13: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Bulevirtid vs. keine Behandlung	I.40
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Bulevirtid vs. BSC	I.42
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Bulevirtid im Vergleich zu BSC.....	I.44
Tabelle 16: Bulevirtid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.49
Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Bulevirtid vs. keine Behandlung	I.54
Tabelle 18: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Bulevirtid vs. keine Behandlung.....	I.56
Tabelle 19: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Bulevirtid vs. keine Behandlung.....	I.57
Tabelle 20: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Bulevirtid vs. keine Behandlung	I.57

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
BSC	Best supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FDA	Food and Drug Administration
FSS	Fatigue Severity Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatocellular carcinoma (hepatozelluläres Karzinom)
HDV	Hepatitis-Delta-Virus
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
HQLQ	Hepatitis Quality of Life Questionnaire
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MCS	Mental Component Summary (psychischer Summenscore)
MedDRA	Medical Dictionary for regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
NA	Nukleosid-/Nukleotidanalogen
PCS	Physical Component Summary (körperlicher Summenscore)
PEG-IFN	Peginterferon alfa-2a
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
SF-36	Short Form 36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Sustained virological Response (anhaltendes virologisches Ansprechen)
UE	unerwünschtes Ereignis

Abkürzung	Bedeutung
ULN	Upper Limit of Normal (obere Grenze des Normbereichs)
VAS	visuelle Analogskala

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Bulevirtid gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.09.2025 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Bulevirtid im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und 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-RNA getestet wurden.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Bulevirtid

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit chronischer HDV-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung	Best supportive Care ^{b,c}
2	Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg mit chronischer HDV-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung	Best supportive Care ^{b,c}
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse adäquate Therapie der zugrundeliegenden HBV-Infektion vorausgesetzt; gemäß S3-Leitlinie soll bei Patientinnen und Patienten mit chronischer HBV/HDV-Koinfektion der Einsatz von PEG-IFN für die Behandlung der HBV-Infektion geprüft werden. PEG-IFN ist nicht für die Behandlung der HDV-Infektion zugelassen.</p> <p>c. Als „Best supportive Care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HBV: Hepatitis-B-Virus; HDV: Hepatitis-Delta-Virus; PEG-IFN: Peginterferon alfa-2a; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden – sofern zur besseren Lesbarkeit erforderlich – folgende Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Erwachsene mit chronischer HDV-Infektion
- Fragestellung 2: Kinder und Jugendliche (3 bis < 18 Jahre) mit chronischer HDV-Infektion

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt übereinstimmend mit dem G-BA BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Minstdauer von 48 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Fragestellung 1: Erwachsene mit chronischer HDV-Infektion

Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool für die vorliegende Nutzenbewertung besteht aus der abgeschlossenen, unverblindeten, multizentrischen 3-armigen Studie MYR301 zum Vergleich von 2 mg Bulevirtid mit einer direkten oder um 48 Wochen verzögerten Gabe von 10 mg Bulevirtid. Die Studie umfasste eine 144-wöchige Behandlungsphase mit einem anschließenden Follow-Up für 96 Wochen. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten (18 bis 65 Jahre) mit chronischer HBV/HDV-Koinfektion eingeschlossen. Zum Screening mussten die Patientinnen und Patienten positiv für HDV-RNA im Serum / Plasma sein und eine erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT) (> 1-mal der oberen Grenze des Normbereichs [ULN] und < 10-mal ULN) aufweisen. Patientinnen und Patienten mit einer dekompensierten Lebererkrankung oder einem Child-Pugh-Leberinsuffizienz-Score über 7 Punkten waren von der Studie ausgeschlossen. Weiterhin war die Einnahme von Interferon innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Screening verboten.

In die Studie wurden insgesamt 150 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und in einem Verhältnis von 1:1:1 auf die Studienarme 2 mg Bulevirtid (N = 49), 10 mg Bulevirtid (N = 50) und verzögerte Behandlung mit 10 mg Bulevirtid ab Woche 49 (N = 51) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Merkmal Zirrhose zu Studienbeginn (ja / nein).

Die Therapie mit Bulevirtid 2 mg erfolgte gemäß den Angaben in der Fachinformation. Die Dosierung 10 mg Bulevirtid pro Tag ist nicht von der Zulassung umfasst, dieser Behandlungsarm wird daher nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Bei dem Arm mit der verzögerten Gabe von 10 mg Bulevirtid sind nur die ersten 48 Wochen, in denen noch keine Behandlung mit Bulevirtid erfolgte, für die Nutzenbewertung als Vergleichsarm relevant. Somit stellen die ersten 48 Wochen der Studie MYR301 den für diese Nutzenbewertung relevanten Behandlungs- und Beobachtungszeitraum dar. Die der HDV-

Infektion zugrunde liegende HBV-Infektion wurde, falls indiziert, mit Nukleosid-/Nukleotid-analoga (NAs) behandelt. Die Verwendung jeglicher anderer antiviraler Therapeutika, einschließlich Peginterferon alfa-2a (PEG-INF), war in der Studie verboten.

Der primäre Endpunkt der Studie war das kombinierte Ansprechen zu Woche 48, definiert als nicht nachweisbare HDV-RNA ($< \text{Limit of Detection} = 6 \text{ IU/ml}$) oder Abnahme der HDV-RNA um $\geq 2 \log_{10} \text{ IU/ml}$ im Vergleich zum Screening und jeweils gleichzeitige ALT-Normalisierung. Darüber hinaus wurden Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.

Datenschnitte

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für alle relevanten Endpunkte die Daten für den Beobachtungszeitraum von 48 Wochen aller Patientinnen und Patienten aus dem letzten verfügbaren Datenschnitt (4. Datenschnitt vom 30.09.2022) herangezogen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie BSC festgelegt. Die Studie MYR301 war nicht explizit auf einen Vergleich mit BSC ausgelegt, wird jedoch in dem für die Nutzenbewertung relevanten Zeitraum (48 Wochen) trotzdem für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA herangezogen. Es bestehen insbesondere bei der Behandlung der zugrunde liegenden HBV-Infektion aber Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung von BSC gemäß den Vorgaben des G-BA. Diese Unsicherheiten werden im Folgenden erläutert.

Behandlung der zugrunde liegenden HBV-Infektion

Gemäß den Hinweisen des G-BA wird als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse adäquate Therapie der zugrunde liegenden HBV-Infektion vorausgesetzt. Für die Behandlung der chronischen HBV-Infektion sind PEG-INF und NAs zugelassen und werden in den Leitlinien empfohlen. Gemäß nationalen und internationalen Leitlinien sind die Kriterien zur Therapieeinleitung abhängig von klinischen Parametern der Erkrankung und die Therapiewahl zwischen NAs und PEG-INF soll patientenindividuell unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und Patientenpräferenz erfolgen. In der Studie MYR301 wurde die Indikation zur Behandlung der chronischen HBV-Infektion entsprechend den Leitlinienkriterien gestellt, eine Therapie war jedoch ausschließlich mit NAs erlaubt. Insgesamt 63 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm wurden innerhalb der ersten 48 Wochen mit NAs behandelt. Wie viele dieser Patientinnen und Patienten bei einer freien Therapiewahl mit PEG-INF anstelle eines NA behandelt worden wären, lässt sich abschließend nicht feststellen. Unter Betrachtung der Patientencharakteristika wird davon ausgegangen, dass für einen relevanten Anteil der mit NAs behandelten Patientinnen und Patienten in der Studie MYR301 auch eine zulassungs- und

leitlinienkonforme Behandlung der chronischen HBV-Infektion mit PEG-IFN hätte erfolgen können und diese im deutschen Versorgungskontext potenziell durchgeführt worden wäre. Es ist zudem anzumerken, dass PEG-IFN zwar nicht für die Behandlung der HDV-Infektion zugelassen ist, allerdings auch eine Aktivität gegen die HDV-Infektion aufweist. Wie sich die Möglichkeit einer Behandlung mit PEG-IFN auf die Ergebnisse der Studie ausgewirkt hätte, ist unklar. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse zu allen Endpunkten ist daher eingeschränkt und es können maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie MYR301 als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Leber-assoziierte Ereignisse, SUEs und schwere UEs wird als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Fatigue, zum Gesundheitszustand, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Abbruch wegen UEs und für die spezifischen UEs ist jeweils als hoch zu bewerten.

In der Gesamtschau können für alle Endpunkte auf Basis der in der Studie MYR301 gezeigten Effekte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Es traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bulevirtid im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Leber-assoziierte Ereignisse

Es traten keine Leber-assoziierten Ereignisse im Studienverlauf auf. Es ergibt sich für den Endpunkt Leber-assoziierte Ereignisse kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bulevirtid im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fatigue (FSS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte Fatigue (erhoben mit dem FSS) und Gesundheitszustand (erhoben mit dem EQ-5D VAS) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bulevirtid im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

HQLQ (SF-36) – Körperlicher Summenscore (PCS)

Für den PCS (erhoben mit dem SF-36 des HQLQ) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bulevirtid im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

HQLQ (SF-36) – Psychischer Summenscore (MCS)

Für den MCS (erhoben mit dem SF-36 des HQLQ) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Zirrhose zu Studienbeginn vor. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bulevirtid für Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose zu Studienbeginn im Vergleich zu BSC. Für Patientinnen und Patienten mit Zirrhose zu Studienbeginn ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bulevirtid im Vergleich zu BSC.

HQLQ (Hepatitis spezifische Fragen) – gesundheitliche Probleme, positives Wohlbefinden, Hepatitis-spezifische gesundheitliche Probleme und Hepatitis-spezifische Einschränkungen

Für die Endpunkte gesundheitliche Probleme, positives Wohlbefinden, Hepatitis-spezifische gesundheitliche Probleme und Hepatitis-spezifische Einschränkungen (erhoben mit den Hepatitis-spezifischen Fragen des HQLQ) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bulevirtid im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bulevirtid gegenüber BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Es traten keine Abbrüche wegen UEs im Studienverlauf auf. Es ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bulevirtid gegenüber BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Symptomatische Erhöhung der Gallensalze

Für den Endpunkt symptomatische Erhöhung der Gallensalze liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bulevirtid gegenüber BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Weitere spezifische UEs

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs)

Für den Endpunkt allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Bulevirtid gegenüber keiner Behandlung. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Bulevirtid im Vergleich zu BSC.

Erkrankungen des Nervensystems (UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Bulevirtid gegenüber keiner Behandlung. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Bulevirtid im Vergleich zu BSC.

Fragestellung 2: Kinder und Jugendliche (3 bis < 18 Jahre) mit chronischer HDV-Infektion

Übertragung von Ergebnissen für erwachsene Patientinnen und Patienten aus der RCT MYR301 auf die Zielpopulation nicht möglich

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für die vorliegende Fragestellung.

Aufgrund fehlender RCTs für Kinder und Jugendliche führte der pU eine Informationsbeschaffung für erwachsene Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet durch. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen für Kinder und Jugendliche führte der pU nicht durch. Für die Bewertung des Zusatznutzens strebt der pU eine Übertragung von Studienergebnissen erwachsener Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet auf die pädiatrische Population der vorliegenden Fragestellung an. Hierfür zieht der pU wie für Fragestellung 1 die Studie MYR301 und ergänzend die Studie MYR202 heran.

Der pU begründet die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Erwachsenen auf die pädiatrische Population mit einer aus seiner Sicht gegebenen Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes, des Wirkmechanismus und des klinischen Ansprechens unter Interferon-Therapie gemäß verschiedener Kriterien der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA). Zudem sei die Studie MYR301 im Rahmen des Zulassungsprozesses für die pädiatrische Population auch von der EMA für einen Evidenztransfer von der erwachsenen auf die pädiatrische Population herangezogen worden.

Der Ansatz des pU, Studienergebnisse von erwachsenen Patientinnen und Patienten auf die Population der vorliegenden Fragestellung zu übertragen, ist aufgrund der fehlenden vergleichenden randomisierten Studien bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten nachvollziehbar. Für die Ausgangspopulation der erwachsenen Patientinnen und Patienten im

Anwendungsgebiet führt der pU eine Informationsbeschaffung nach RCTs durch. Es erfolgt jedoch keine Informationsbeschaffung, um alle potenziell relevanten Studien zur Intervention oder zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Zielpopulation der vorliegenden Fragestellung zu identifizieren. Es liegen damit keine Studien oder klinische Daten, weder vergleichend noch 1-armig, für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren vor, die eine Übertragbarkeit der Ergebnisse stützen könnten. Unabhängig von den zuvor genannten Kritikpunkten wurde in dieser Nutzenbewertung bei der erwachsenen Population auf Basis der Studie MYR301 kein Zusatznutzen festgestellt, der auf die pädiatrische Population übertragen werden könnte.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Bulevirtid im Vergleich zu BSC für die Population der vorliegenden Fragestellung – Kinder und Jugendliche (3 bis < 18 Jahre) mit chronischer HDV-Infektion – abzuleiten.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg mit chronischer HDV-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden, liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Bulevirtid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bulevirtid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Bulevirtid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: Erwachsene mit chronischer HDV-Infektion

Für Fragestellung 1 der vorliegenden Bewertung zeigen sich positive und negative Effekte für Bulevirtid im Vergleich zu BSC.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen einer Zirrhose zu Studienbeginn für den MCS ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich. Dieser positive Effekt zeigt sich nur auf dieser Skala des generischen Fragebogens, jedoch nicht bei den krankheitsspezifischen Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Daher wird der positive Effekt beim Endpunkt MCS für Patientinnen und Patienten ohne Leberzirrhose zu Studienbeginn in der vorliegenden Datensituation nicht als ausreichend bewertet, um eine Ableitung des Zusatznutzen getrennt nach Subgruppen zu rechtfertigen.

Auf der Seite der negativen Effekte zeigt sich in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für die spezifischen UEs allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Erkrankungen des Nervensystems jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß. In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse reichen diese negativen Effekte bei den spezifischen UEs nicht aus um einen geringeren Nutzen zu begründen.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer HDV-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bulevirtid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Fragestellung 2: Kinder und Jugendliche (3 bis < 18 Jahre) mit chronischer HDV-Infektion

Da für die vorliegende Fragestellung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bulevirtid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Bulevirtid.

Tabelle 3: Bulevirtid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit chronischer HDV-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung	Best supportive Care ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt
2	Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg mit chronischer HDV-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung	Best supportive Care ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse adäquate Therapie der zugrundeliegenden HBV-Infektion vorausgesetzt; gemäß S3-Leitlinie soll bei Patientinnen und Patienten mit chronischer HBV/HDV-Koinfektion der Einsatz von PEG-IFN für die Behandlung der HBV-Infektion geprüft werden. PEG-IFN ist nicht für die Behandlung der HDV-Infektion zugelassen.</p> <p>c. Als „Best supportive Care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HBV: Hepatitis-B-Virus; HDV: Hepatitis-Delta-Virus; PEG-IFN: Peginterferon alfa-2a; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2020 ab. Dort hatte der G-BA für Erwachsene mit chronischer HDV-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden, einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Bulevirtid festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Bulevirtid im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und 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-RNA getestet wurden.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Bulevirtid

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit chronischer HDV-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung	Best supportive Care ^{b, c}
2	Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg mit chronischer HDV-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung	Best supportive Care ^{b, c}

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gemäß G-BA wird eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse adäquate Therapie der zugrundeliegenden HBV-Infektion vorausgesetzt; gemäß S3-Leitlinie soll bei Patientinnen und Patienten mit chronischer HBV/HDV-Koinfektion der Einsatz von PEG-IFN für die Behandlung der HBV-Infektion geprüft werden. PEG-IFN ist nicht für die Behandlung der HDV-Infektion zugelassen.
c. Als „Best supportive Care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HBV: Hepatitis-B-Virus; HDV: Hepatitis-Delta-Virus; PEG-IFN: Peginterferon alfa-2a; pU: pharmazeutischer Unternehmer

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden – sofern zur besseren Lesbarkeit erforderlich – folgende Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Erwachsene mit chronischer HDV-Infektion
- Fragestellung 2: Kinder und Jugendliche (3 bis < 18 Jahre) mit chronischer HDV-Infektion

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt übereinstimmend mit dem G-BA BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Minstdauer von 48 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Fragestellung 1: Erwachsene mit chronischer HDV-Infektion

I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Bulevirtid (Stand zum 11.07.2025)
- bibliografische Recherche zu Bulevirtid (letzte Suche am 11.07.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Bulevirtid (letzte Suche am 11.07.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Bulevirtid (letzte Suche am 11.07.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Bulevirtid (letzte Suche am 15.09.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

In Übereinstimmung mit dem pU wurden die Studien MYR301 und MYR202 als potenziell relevant identifiziert.

Der pU zieht für die Nutzenbewertung ausschließlich die Studie MYR301 heran, dieses Vorgehen ist sachgerecht. Die Ergebnisse der Studie MYR202 [2] stellt er ergänzend dar. Er begründet den Ausschluss der Studie MYR202 mit einer zu kurzen Studiendauer von 24 Wochen. Der Ausschluss der Studie MYR202 ist sachgerecht, allerdings bestehen neben dem vom pU benannten Ausschlussgrund gravierende Mängel im Studiendesign, wodurch eine Randomisierung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht sichergestellt ist. Im Folgenden wird die Studie MYR202 beschrieben und der Ausschluss begründet.

Studie MYR202

Die Studie MYR202 ist eine offene, parallele, multizentrische, 4-armige Phase-2-Studie zum Vergleich von Bulevirtid 2 mg, 5 mg oder 10 mg + Tenofoviridisoproxil für 24 Wochen, gefolgt von einer alleinigen Behandlung von Tenofoviridisoproxil für 24 Wochen gegenüber einer alleinigen Behandlung von Tenofoviridisoproxil für 48 Wochen. In die Studie wurden insgesamt 120 erwachsene Patientinnen und Patienten (18 bis 65 Jahre) mit chronischer Hepatitis-B-Virus(HBV)/HDV-Koinfektion eingeschlossen und 1:1:1:1 den vier Studienarmen zugeteilt.

Der pU schließt die Studie MYR202 aufgrund einer zu kurzen Dauer des kontrollierten Vergleichs von Bulevirtid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (< 48 Wochen)

aus. Die zu fordernde Mindestdauer von 48 Wochen basiere gemäß pU auf der Art der Erkrankung, der Art der Behandlung, dem Wirkmechanismus von Bulevirtid, den Leitlinienempfehlungen sowie dem bisherigen Vorgehen des G-BA bei vergleichbaren Indikationen wie HBV und humanes Immundefizienzvirus (HIV).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Studie MYR202 nicht herangezogen, allerdings maßgeblich da aufgrund von gravierenden Mängeln im Studiendesign nicht mehr von einer Sicherstellung der Randomisierung auszugehen ist. Für die Studie MYR202 war ursprünglich eine Blockrandomisierung im Verhältnis 1:1:1:1 geplant. Zu Protokollversion 5.0 wurde eine Pharmakokinetik-Substudie in den russischen Studienzentren eingeführt, die mit einer geänderten Randomisierung einherging. Alle Patientinnen und Patienten, die nach Einverständnis an der Pharmakokinetik-Substudie teilnahmen, konnten nur auf einen der 3 Interventionsarme (Bulevirtid 2 mg, 5 mg oder 10 mg + Tenofovirdisoproxil für 24 Wochen, gefolgt von Tenofovirdisoproxil für 24 Wochen) zugeteilt werden, eine Randomisierung in den Vergleichsarm (Tenofovirdisoproxil für 48 Wochen) war ausgeschlossen. Durch diese Einschränkungen wurden insgesamt 21 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht zufällig auf einen der 4 Studienarme verteilt. Für einen relevanten Anteil der Studienteilnehmenden erfolgte die Zuteilung in einen aktiven Behandlungsarm somit in Abhängigkeit vom Einverständnis zur Pharmakokinetik-Substudie.

Die inadäquate Randomisierung und inadäquate Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde auch von der Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) und in der vorherigen G-BA-Bewertung zu dem Wirkstoff Bulevirtid kritisiert [3,4]. Der pU bestätigt diese Mängel ebenfalls in seinem Dossier und bewertet das Verzerrungspotenzial u. a. aus diesem Grund auf Studienebene als hoch.

Insgesamt ist in der Studie MYR202 eine adäquate Randomisierung der Patientinnen und Patienten auf die Behandlungsarme nicht sichergestellt. Die Studie MYR202 wird daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

I 3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Bulevirtid vs. BSC

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
MYR301	nein	ja ^d	nein	ja [5]	ja [6,7]	ja [3,8]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse</p> <p>c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen</p> <p>d. Der initiale Studiensponsor wurde durch den pU 2021 vollständig übernommen. Der pU führte die Studie MYR301 nach der Übernahme weiter und ist der Zulassungsinhaber von Bulevirtid.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Der Studienpool stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

I 3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Bulevirtid vs. keine Behandlung^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
MYR301	RCT, offen, parallel	<p>Erwachsene (18–65 Jahre) mit chronischer HBV- und HDV-Infektion^c</p> <ul style="list-style-type: none"> positiv für HDV-RNA im Serum / Plasma zum Screening erhöhte ALT (> 1 x ULN und < 10 x ULN) zum Screening 	<ul style="list-style-type: none"> Bulevirtid 2 mg (N = 49) keine Behandlung für 48 Wochen, gefolgt von Bulevirtid 10 mg (N = 51)^a Bulevirtid 10 mg (N = 50)^d 	<ul style="list-style-type: none"> Screening: 4 Wochen Behandlung: 144 Wochen Nachbeobachtung: maximal bis 96 Wochen nach Ende der Behandlung 	<p>16 Zentren in Deutschland, Italien, Russland und Schweden</p> <p>04/2019–08/2024, Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten: 12/2019</p> <p>Datenschnitte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 08.06.2020^{e, f} 26.11.2020^{e, g, h} 25.10.2021^{e, i} 30.09.2022^{e, j} 	<p>primär: kombiniertes (virologisches und biochemisches) Ansprechen^k zu Woche 48</p> <p>sekundär: Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, UEs</p>

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Bulevirtid vs. keine Behandlung^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
<p>a. keine Behandlung der chronischen HDV-Infektion für 48 Wochen, gefolgt von einer Therapie mit 10 mg Bulevirtid für 96 Wochen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist der Zeitraum der ersten 48 Wochen relevant, in dem noch keine Behandlung mit Bulevirtid erfolgte. Der nicht relevante Zeitraum wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>b. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>c. Anti-HDV-Antikörper im Serum oder HDV-RNA im Serum / Plasma seit ≥ 6 Monaten vor dem Screening</p> <p>d. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>e. Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 und im Studienbericht. Die dargestellten Datenschnitte beruhen auf der letzten in die Auswertung eingehenden Visite einer Patientin / eines Patienten und stammen aus dem Studienbericht.</p> <p>f. Interimsanalyse nach 24 Wochen Behandlung</p> <p>g. Interimsanalyse nach 48 Wochen Behandlung</p> <p>h. aufgrund verwechselter Laborproben wurde eine überarbeitete Version des Studienberichts zu diesem Datenschnitt erstellt, in der die virologischen Ergebnisse von Patientinnen und Patienten mit bestätigten vertauschten Laborproben als fehlende Werte ersetzt wurden</p> <p>i. Interimsanalyse nach 96 Wochen Behandlung</p> <p>j. Interimsanalyse zum Behandlungsende zu Woche 144</p> <p>k. definiert als nicht nachweisbare HDV-RNA ($< \text{LOD} = 6 \text{ IU/ml}$) oder Abnahme der HDV-RNA um $\geq 2 \log_{10} \text{ IU/ml}$ im Vergleich zum Screening und ALT-Normalisierung (abhängig von dem Zentrallabor, russische Standorte: $\leq 31 \text{ U/l}$ für Frauen und $\leq 41 \text{ U/l}$ für Männer; alle anderen Standorte $\leq 34 \text{ U/l}$ für Frauen und $\leq 49 \text{ U/l}$ Männer)</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; HBV: Hepatitis-B-Virus; HDV: Hepatitis-Delta-Virus; LOD: Limit of Detection; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SAP: statistischer Analyseplan; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: obere Grenze des Normbereiches</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Bulevirtid vs. keine Behandlung

Studie	Intervention	Vergleich
MYR301	<p>Bulevirtid 2 mg, s. c. 1-mal täglich</p> <p>Dosisanpassungen</p> <ul style="list-style-type: none"> keine Dosisanpassung erlaubt Behandlungsunterbrechung / -abbruch bei UEs möglich^a <p>Vorbehandlung</p> <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> NAs zur Behandlung der chronischen HBV-Infektion <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Interferon ≤ 6 Monaten vor dem Screening <p>Begleitbehandlung</p> <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> NAs zur Behandlung der chronischen HBV-Infektion^b <p><u>nicht erlaubt^c:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> systemische Glukokortikosteroide^d, Immunmodulatoren^e andere antivirale Medikamente zur Behandlung der HBV und / oder HDV-Infektion außer NAs Hämatopoese-stimulierende Substanzen, (OATP)1B1-Substrate^f, NTCP-Inhibitoren^g 	keine Behandlung der HDV-Infektion
<p>a. gemäß Einschätzung des Prüfarztes / der Prüfarztin und in Absprache mit dem klinischen Monitor</p> <p>b. Patientinnen und Patienten, die bereits ein NA zur Behandlung der chronischen HBV-Infektion erhalten, führten ihre Behandlung während ihrer Studienteilnahme fort. Bei Patientinnen und Patienten, die keine NAs zur Behandlung der chronischen HBV-Infektion erhielten, wird die Behandlung mit einem NA zur Baselinevisite oder zum späteren Zeitpunkt der Studie im Einklang mit internationalen Leitlinien initiiert, wenn eine der folgenden Bedingungen zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> HBV-DNA > 2.000 IU/ml, ALT-Wert > ULN und / oder zumindest eine moderate Nekroinflammation oder Fibrose der Leber Leberzirrhose mit nachweisbarer HBV-DNA HBV-DNA > 20.000 IU/ml und ALT-Wert > 2 x ULN familiäre Vorgeschichte einer Leberzirrhose oder eines hepatozellulären Karzinoms extrahepatischen Manifestation der HBV-Infektion <p>c. Ausnahmen bei Erlaubnis durch den klinischen Monitor möglich</p> <p>d. inhalative Glukokortikoide sind erlaubt</p> <p>e. Medikamente zur Behandlung einer Erkältung sind erlaubt</p> <p>f. Atorvastatin, Bosentan, Docetaxel, Fexofenadin, Glecaprevir, Glyburide (Glibenclamid), Grazoprevir, Nateglinid, Paclitaxel, Paritaprevir, Pitavastatin, Pravastatin, Repaglinid, Rosuvastatin, Simeprevir, Simvastatin, Olmesartan, Telmisartan, Valsartan, Voxilaprevir</p> <p>g. Sulfasalazin, Irbesartan, Ezetimib, Ritonavir, Cyclosporin</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; BSC: Best supportive Care; DNA: Desoxyribonukleinsäure; HBV: Hepatitis-B-Virus; OATP: Organic Anion Transporting Polypeptide; NA: Nukleosid-/Nukleotidanalogen; NTCP: Natriumtaurocholat-kotransportierendes Polypeptid; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UEs: unerwünschte Ereignisse; ULN: obere Grenze des Normbereiches</p>		

Studiendesign

Bei der Studie MYR301 handelt es sich um eine abgeschlossene, unverblindete, multizentrische 3-armige RCT zum Vergleich von 2 mg Bulevirtid mit einer direkten oder um

48 Wochen verzögerten Gabe von 10 mg Bulevirtid. Die Fertigstellung und der Bericht über die Studie MYR301 durch den pU waren Obligationen der bedingten Zulassung von Bulevirtid im Jahr 2020 durch die EMA. 2023 erfolgte die Umwandlung der bedingten Zulassung in eine reguläre Zulassung nach Vorlage von Ergebnissen aus der Studie MYR301 zu Woche 48. Die Studie umfasste eine 144-wöchige Behandlungsphase mit einem anschließenden Follow-Up für 96 Wochen. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten (18 bis 65 Jahre) mit chronischer HBV/HDV-Koinfektion eingeschlossen. Zum Screening mussten die Patientinnen und Patienten positiv für HDV-RNA im Serum / Plasma sein und eine erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT) ($> 1 \times$ obere Grenze des Normbereichs [ULN] und $< 10 \times$ ULN) aufweisen. Patientinnen und Patienten mit einer dekompensierten Lebererkrankung oder einem Child-Pugh-Leberinsuffizienz-Score über 7 Punkten waren von der Studie ausgeschlossen. Weiterhin war die Einnahme von Interferon innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Screening verboten.

In die Studie wurden insgesamt 150 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und in einem Verhältnis von 1:1:1 auf die Studienarme 2 mg Bulevirtid (N = 49), 10 mg Bulevirtid (N = 50) und verzögerte Behandlung mit 10 mg Bulevirtid ab Woche 49 (N = 51) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Merkmal Zirrhose zu Studienbeginn (ja / nein).

Die Therapie mit Bulevirtid 2 mg erfolgte gemäß den Angaben in der Fachinformation [9]. Die Dosierung 10 mg Bulevirtid pro Tag ist nicht von der Zulassung umfasst, dieser Behandlungsarm wird daher nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Bei dem Arm mit der verzögerten Gabe von 10 mg Bulevirtid sind nur die ersten 48 Wochen, in denen noch keine Behandlung mit Bulevirtid erfolgte, für die Nutzenbewertung als Vergleichsarm relevant. Somit stellen die ersten 48 Wochen der Studie MYR301 den für diese Nutzenbewertung relevanten Behandlungs- und Beobachtungszeitraum dar. Die der HDV-Infektion zugrunde liegende HBV-Infektion wurde, falls indiziert, mit Nukleosid-/Nukleotid-analoga (NAs) behandelt. Die Verwendung jeglicher anderer antiviraler Therapeutika, einschließlich Peginterferon alfa-2a (PEG-INF), war in der Studie verboten.

Der primäre Endpunkt der Studie war das kombinierte Ansprechen zu Woche 48, definiert als nicht nachweisbare HDV-RNA ($< \text{Limit of Detection} = 6 \text{ IU/ml}$) oder Abnahme der HDV-RNA um $\geq 2 \log_{10} \text{ IU/ml}$ im Vergleich zum Screening und jeweils gleichzeitige ALT-Normalisierung. Darüber hinaus wurden Endpunkte der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.

Datenschnitte

Für die Studie MYR301 liegen 4 präspezifizierte Interimsanalysen vor.

- 1. Datenschnitt (08.06.2020): Interimsanalyse nach 24 Wochen
Behandlung / Beobachtung aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten

- 2. Datenschnitt (26.11.2020): Interimsanalyse nach 48 Wochen
Behandlung / Beobachtung aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten
- 3. Datenschnitt (25.10.2021): Interimsanalyse nach 96 Wochen
Behandlung / Beobachtung aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten
- 4. Datenschnitt (30.09.2022): Interimsanalyse zum Behandlungsende zu Woche 144 aller
eingeschlossenen Patientinnen und Patienten

Darüber hinaus war gemäß statistischem Analyseplan eine finale Analyse nach 240 Wochen Beobachtung aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten geplant.

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind nur die ersten 48 Wochen der Studie relevant, in denen im Vergleichsarm noch keine Behandlung mit Bulevirtid erfolgte. Nur dieser Zeitraum erlaubt einen direkten Vergleich von Bulevirtid mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es werden für alle relevanten Endpunkte die Daten für den Beobachtungszeitraum von 48 Wochen aus dem letzten verfügbaren Datenschnitt (4. Datenschnitt vom 30.09.2022) herangezogen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie BSC festgelegt. Die Studie MYR301 war nicht explizit auf einen Vergleich mit BSC ausgelegt, wird jedoch in dem für die Nutzenbewertung relevanten Zeitraum (48 Wochen) trotzdem für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA herangezogen. Es bestehen dennoch Unsicherheiten, ob im Vergleichsarm BSC gemäß Vorgaben des G-BA erfolgte. Diese Unsicherheiten werden im Folgenden erläutert.

Behandlung der zugrunde liegenden HBV-Infektion

Gemäß den Hinweisen des G-BA wird als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse adäquate Therapie der zugrunde liegenden HBV-Infektion vorausgesetzt. Für die Behandlung der chronischen HBV-Infektion sind PEG-IFN und NAs zugelassen und werden in den Leitlinien empfohlen. Die Gabe von PEG-IFN ist im Vergleich zu NAs nebenwirkungsreicher, die Gabe erfolgt aber zeitlich begrenzt und nicht wie NAs als Dauertherapie. Gemäß nationalen und internationalen Leitlinien sind die Kriterien zur Therapieeinleitung abhängig von klinischen Parametern der Erkrankung und die Therapiewahl zwischen NAs und PEG-IFN soll patientenindividuell unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und Patientenpräferenz erfolgen [10-12]. In der Studie MYR301 wurde die Indikation zur Behandlung der chronischen HBV-Infektion entsprechend den Leitlinienkriterien gestellt, eine Therapie war jedoch ausschließlich mit NAs erlaubt. Insgesamt 63 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm wurden innerhalb der ersten 48 Wochen mit NAs behandelt. Wie viele dieser Patientinnen und Patienten bei einer freien Therapiewahl mit PEG-IFN anstelle eines NA behandelt worden wären, lässt sich

abschließend nicht feststellen. Unter Betrachtung der Patientencharakteristika (siehe Tabelle 8) wird davon ausgegangen, dass für einen relevanten Anteil der mit NAs behandelten Patientinnen und Patienten in der Studie MYR301 auch eine zulassungs- und leitlinienkonforme Behandlung der chronischen HBV-Infektion mit PEG-IFN hätte erfolgen können und diese im deutschen Versorgungskontext potenziell durchgeführt worden wäre. Es ist zudem anzumerken, dass PEG-IFN zwar nicht für die Behandlung der HDV-Infektion zugelassen ist, allerdings auch eine Aktivität gegen die HDV-Infektion aufweist [13]. Wie sich die Möglichkeit einer Behandlung mit PEG-IFN auf die Ergebnisse der Studie ausgewirkt hätte, ist unklar. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse zu allen Endpunkten ist daher eingeschränkt und es können maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Weitere Unsicherheiten in der Umsetzung von BSC

In der Studie MYR301 war die Gabe bestimmter Medikamente, insbesondere von Statinen (Atorvastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin) und Sartanen (Olmesartan, Telmisartan, Valsartan, Irbesartan) aufgrund ihres Interaktionspotenzials mit Bulevirtid verboten. Die aufgeführten Medikamentenklassen stellen im Versorgungsalltag relevante Medikamente bei häufigen Komorbiditäten dar. Darüber hinaus ist anzumerken, dass insgesamt 57 % aller randomisierten Patientinnen und Patienten der Studie MYR301 durch Behandlungszentren in Russland und 43 % in Deutschland, Italien oder Schweden eingeschlossen wurden. Inwieweit die Behandlung im Vergleichsarm der Studie in Russland der Umsetzung der BSC im deutschen Versorgungskontext entspricht ist nur schwer zu beurteilen. Für das Merkmal Region (Deutschland / Italien / Schweden vs. Russland) hat der pU in seinem Dossier Subgruppenanalysen vorgelegt. In den für diese Nutzenbewertung relevanten Endpunkten liegen keine Effektmodifikationen für das Merkmal Region vor.

Insgesamt stellen mögliche regionale Unterschiede in der Umsetzung von BSC sowie das Verbot einiger Medikamente eine weitere Unsicherheit in der Studie MYR301 dar, ist vor dem Hintergrund des weiter oben beschriebenen Verbots einer Therapie mit PEG-IFN jedoch von untergeordneter Bedeutung.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Bulevirtid vs. keine Behandlung (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Bulevirtid N = 49	Keine Behandlung N = 51
MYR301		
Alter [Jahre], MW (SD)	44 (9)	41 (8)
Geschlecht [w / m], %	39 / 61	49 / 51
Abstammung, n (%)		
asiatisch	8 (16)	11 (22)
weiß	41 (84)	40 (78)
Zirrhose-Status, n (%)		
ja	23 (47)	24 (47)
nein	26 (53)	27 (53)
Child-Pugh Klasse der Zirrhose		
A	23 (47 ^a)	24 (47 ^a)
B	0 (0)	0 (0)
C	0 (0)	0 (0)
Fibrosestadium nach Metavir-Score, n (%)		
< F2	20 (41) ^{a, b}	16 (31) ^{a, b}
≥ F2	9 (18) ^{a, b}	16 (31) ^{a, b}
Angabe fehlend	20 (41) ^{a, b}	19 (37) ^{a, b}
HDV-RNA zu Baseline (log ₁₀ IU/mL)		
MW (SD)	5,1 (1,2)	5,1 (1,4)
Median [Min; Max]	5,2 [2,0; 7,1]	5,4 [1,4; 7,5]
HDV-1-Genotyp, n (%)		
Genotyp HDV-1	49 (100)	51 (100)
ALT (U/L) zu Baseline		
MW (SD)	107,9 (62,5)	101,6 (61,9)
Median [Min; Max]	90,0 [31; 302]	80,0 [39; 273]
Steifigkeit der Leber (kPa)		
MW (SD)	14,0 (8,2)	15,3 (9,0)
Median [Min; Max]	12,0 [4,3; 46,4]	11,9 [5,8; 41,6]
HBV-DNA zu Baseline (log ₁₀ IU/mL)		
MW (SD)	1,3 (1,3)	0,9 (1,0)
Median [Min; Max]	1,3 [0,0; 6,3]	1,0 [0,0; 3,8]
qualitative HBV-DNA zu Baseline		
positiv	14 (29)	13 (25)
negativ	12 (24)	12 (24)
fehlend	23 (47)	26 (51)
vormalige orale HBV-Behandlung ^{c, d}	15 (31)	15 (29)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Bulevirtid vs. keine Behandlung (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Bulevirtid N = 49	Keine Behandlung N = 51
vormalige Interferontherapie ^e , n (%)	26 (53)	29 (57)
begleitende orale HBV-Behandlung ^{c, f}	32 (65)	32 (63)
HBsAg zu Baseline (log ₁₀ IU/mL)		
MW (SD)	3,7 (0,5)	3,7 (0,5)
Median [Min; Max]	3,7 [2,3; 4,5]	3,7 [2,5; 4,4]
HBeAg-Status zu Baseline, n (%)		
positiv	4 (8)	4 (8)
negativ	45 (92)	47 (92)
Alkoholkonsum, n (%)		
aktueller Konsument	7 (14)	4 (8)
Ex-Konsument	12 (24)	9 (18)
Nicht-Konsument	30 (61)	38 (75)
Drogenkonsum, n (%)		
aktueller Konsument	0 (0)	0 (0)
Ex-Konsument	0 (0)	0 (0)
Nicht-Konsument	49 (100)	51 (100)
Therapieabbruch, n (%) ^g	k. A. ^h	k. A.
Studienabbruch, n (%) ^{g, i}	1 (2 ^a)	1 (2 ^a)
<p>a. eigene Berechnung</p> <p>b. Es liegen diskrepante Angaben in Modul 4 A und dem Studienbericht vor; dargestellt werden die Zahlen aus dem Studienbericht</p> <p>c. folgende Wirkstoffe wurden berücksichtigt: Tenofovir, Tenofoviralfenamid, Tenofoviridisoproxilfumarat, Entecavir, Adefovir, Lamivudin oder Telbivudin</p> <p>d. beendet vor Baseline</p> <p>e. gemäß Ein- und Ausschlusskriterien beendet mindestens 6 Monate vor Baseline</p> <p>f. umfasst sowohl Patientinnen und Patienten, die bei Randomisierung bereits mit NAs behandelt wurden als auch Patientinnen und Patienten, bei denen eine NA-Therapie zu Baseline gemäß den Studienkriterien (siehe Tabelle 7) neu eingeleitet wurde</p> <p>g. bis Woche 48</p> <p>h. Da die minimale Behandlungsdauer mit Bulevirtid in der Interventionsgruppe (inklusive der Patientin oder des Patienten mit Studienabbruch) 46,4 Wochen betrug, wird davon ausgegangen, dass abgesehen von 1 Studienabbruch kein weiterer Therapieabbruch vor Ende der Woche 48 stattfand.</p> <p>i. 1 Person im Interventionsarm zog ihr Einverständnis zurück und 1 Person im Vergleichsarm brach die Studie aufgrund einer Schwangerschaft frühzeitig ab.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; DNA: Desoxyribonukleinsäure; HBeAg: Hepatitis-B-e-Antigen; HBsAg: Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; HDV: Hepatitis-Delta-Virus; k. A.: keine Angabe; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie MYR301 weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 44 vs. 41 Jahre alt und vorwiegend weißer Abstammung (84 % vs. 78 %). Der Anteil der männlichen Studienteilnehmer war im Interventionsarm etwas höher als im Vergleichsarm (61 % vs. 51 %). In beiden Studienarmen wiesen 47 % der Patientinnen und Patienten eine Zirrhose zu Baseline auf. Die durchschnittliche HDV-RNA zu Baseline lag in beiden Armen bei 5,1 log₁₀ IU/ml. Die durchschnittliche HBV-DNA zu Baseline war im Interventionsarm etwas höher als im Vergleichsarm (1,3 vs. 0,9 log₁₀ IU/mL). In beiden Studienarmen hatten etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten eine vormalige Therapie mit Interferon (53 % vs. 57 %) und etwa ein Drittel der Patientinnen und Patienten eine vormalige HBV-Behandlung mit NAs (31 % vs. 29 %) beendet. Eine begleitende HBV-Behandlung mit NAs erhielten 65 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 63 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm während der ersten 48 Studienwochen. In beiden Studienarmen erfolgte 1 Studienabbruch. Der pU macht darüber hinaus keine Angaben zu der Anzahl der Therapieabbrecher. Aus den Angaben zur minimalen Behandlungsdauer lässt sich jedoch schließen, dass in der Studie MYR301 keine vorzeitigen Therapieabbrüche erfolgten.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Bulevirtid vs. keine Behandlung

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
MYR301	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie MYR301 als niedrig eingestuft. Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 3.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie MYR301 auf den deutschen Versorgungsalltag aufgrund der Vergleichbarkeit der Studienpopulation und der HDV-infizierten deutschen Population gegeben sei.

Der pU erläutert, dass eine HDV-Infektion vor allem Menschen im mittleren Lebensalter und selten Personen < 25 und > 65 Jahre betreffe und bezieht sich dabei auf den Angaben des Robert Koch-Instituts. Männer seien dabei etwas häufiger betroffen als Frauen. In der Studie MYR301 liege das mittlere Alter der HDV-Infizierten bei 44 (Interventionsarm) bzw. 41 (Vergleichsarm) Jahren und mehr Männer als Frauen wären in die Studie eingeschlossen worden (61 % bzw. 51 %). Weiterhin seien entsprechend den Bevölkerungsanteilen in Deutschland mindestens 78 % der Patientinnen und Patienten weiß.

Der pU führt weiterhin aus, dass die Studie MYR301 in Deutschland, Italien, Russland und Schweden durchgeführt wurde und geht von vergleichbaren Studienbedingungen in den Zentren, insbesondere im Hinblick auf die Studien- und Begleitmedikationen, aus.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe auch Abschnitt I 3.1.1.

I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Leber-assoziierte Ereignisse
 - Fatigue, erhoben mit dem Fatigue Severity Scale (FSS)
 - Gesundheitszustand, erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit dem Hepatitis Quality of Life Questionnaire (HQLQ), bestehend aus dem Short Form 36 Health Survey (SF-36) und 15 weiteren Hepatitis-spezifischen Fragen
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

- schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
- Abbruch wegen UEs
- symptomatische Erhöhung der Gallensalze
- gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Bulevirtid vs. keine Behandlung

Studie	Endpunkte									
	Gesamtmortalität ^a	Leber-assoziierte Ereignisse ^{b, c}	Fatigue (FSS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HQLQ ^d)	SUEs	Schwere UEs ^e	Abbruch wegen UEs	Symptomatische Erhöhung der Gallensalze	Weitere spezifische UEs ^f
MYR301	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^g	ja
<p>a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.</p> <p>b. definiert als Entwicklung einer Zirrhose, Entwicklung oder Verschlechterung von Gelbsucht, Gerinnungsstörungen, Aszites, hepatische Enzephalopathie oder Blutungen aus Ösophagusvarizen, Entwicklung eines Leberzellkarzinoms, Auftreten einer Lebertransplantation, von leberbedingten Krankenhausaufenthalten oder leberbedingtem Tod</p> <p>c. Aufgrund der Beobachtungsdauer von 48 Wochen ist die Aussagekraft zu diesem Endpunkt eingeschränkt.</p> <p>d. bestehend aus dem SF-36 und 15 weiteren Hepatitis-spezifischen Fragen</p> <p>e. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>f. betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UEs) und Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)</p> <p>g. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Fließtext</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FSS: Fatigue Severity Scale; HQLQ: Hepatitis Quality of Life Questionnaire; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form 36; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>										

Anmerkungen zu den Endpunkten

Virologisches und biochemisches Ansprechen

Der primäre Endpunkt der Studie MYR301 war das kombinierte Ansprechen, definiert als gleichzeitiges Eintreten eines virologischen Ansprechens (nicht-nachweisbare HDV-RNA oder Abfall der Viruslast um $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml) und biochemischen Ansprechens (Normalisierung der Alanin-Aminotransferase). Der pU zieht zur Ableitung des Zusatznutzens den Endpunkt kombiniertes Ansprechen und seine Einzelkomponenten heran und beschreibt diese Endpunkte als Surrogat für die Vermeidung von leberbedingter Morbidität (Leberfibrose, Leberzirrhose, Leberdekomensation, Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms [HCC]) und Mortalität.

Eine Surrogatvalidierungsstudie für das kombinierte Ansprechen oder seine Einzelkomponenten legt der pU nicht vor. Stattdessen beschreibt er unter Verweis auf verschiedene Publikationen textlich, dass der Zusammenhang zwischen den vorgelegten Surrogatparametern mit patientenrelevanten Endpunkten „zwar qualitativ belegt“, das Ausmaß der Korrelation jedoch „noch nicht quantifizierbar“ sei.

In gewissen Situationen kann die Validität eines Surrogatendpunkts auch ohne Vorliegen einer Surrogatvalidierungsstudie als ausreichend gelten. Eine solche Situation besteht beispielsweise im Anwendungsgebiet der chronischen Hepatitis C, in der das anhaltende virologische Ansprechen (SVR) unter antiviraler Therapie als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Vermeidung eines HCC anerkannt wurde [14]. Dies war begründet in dem erfolgreichen Nachweis einer deutlichen Risikoreduktion für HCC bei einem nach Therapie erreichten SVR (relatives Risiko [95 %-Konfidenzintervall] = 0,21 [0,16; 0,27]) und damit einhergehend einer Angleichung des Risikos an das der nicht erkrankten Population [15].

Eine vergleichbare Situation liegt hier nicht vor. Der pU verweist auf Studien, in denen ein Zusammenhang zwischen HDV-Viruslast und klinischen Endpunkten beschrieben wird. Die Qualität der zitierten Studien ist heterogen und die Operationalisierung der dort betrachteten Surrogatendpunkte variiert stark. Patientinnen und Patienten mit geringer Viruslast nach Therapie und geringer Viruslast zu Baseline werden oft gemeinsam betrachtet. Eine methodisch hochwertige, quantitative Darstellung der Risikoreduktion bei Erreichen der im Dossier verwendeten Surrogatendpunkte bei Patientinnen und Patienten unter Therapie erfolgt im Dossier des pU nicht und erscheint angesichts der beschriebenen Daten auch nicht möglich.

Darüber hinaus besteht in der Fachwelt ebenfalls kein Konsens darüber, wie virologisches Ansprechen oder kombiniertes Ansprechen bei der HDV-Infektion mit längerfristigen klinischen Endpunkten korreliert [16-19]. Dies gilt insbesondere für den Endpunkt Abfall der Viruslast um $\geq 2 \log_{10}$. In der vom pU zitierten Guidance der Food and Drug Administration (FDA) zur Entwicklung von Arzneimittel zur Behandlung der chronischen HDV-Infektion wird der Endpunkt kombiniertes Ansprechen als Surrogatendpunkt beschrieben. Gemäß FDA sei dieser Surrogatendpunkt jedoch nur im beschleunigten Zulassungsverfahren akzeptabel und bedürfe in der Folge eine Bestätigung in einem klinischen Endpunkt wie Zirrhose, HCC oder leberbedingten Tod [20].

Zusammenfassend ist festzustellen, dass aus den Ausführungen des pU nicht hervorgeht, dass die vorgelegten Surrogatendpunkte kombiniertes, virologisches, oder biochemisches Ansprechen valide Surrogate für patientenrelevante Endpunkte bei Patientinnen und Patienten mit HDV-Infektion darstellen. Diese Endpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung daher nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Ergebnisse zu diesen Endpunkten werden ergänzend im I Anhang B dargestellt.

Leber-assoziierte Ereignisse

Ziel der Behandlung der chronischen HDV-Infektion ist die Vermeidung von patientenrelevanter Leber-assoziiierter Ereignisse wie die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms und des leberbedingten Tods. In der Studie MYR301 wurde der kombinierte Endpunkt Leber-assoziierte klinische Ereignisse erhoben, definiert als die Entwicklung einer Zirrhose, Entwicklung oder Verschlechterung von Gelbsucht, Gerinnungsstörungen, Aszites, hepatische Enzephalopathie oder Blutungen aus Ösophagusvarizen, Entwicklung eines Leberzellkarzinoms, Auftreten einer Lebertransplantation, leberbedingte Krankenhausaufenthalte oder leberbedingter Tod. Dieser Endpunkt enthält patientenrelevante Leber-assoziierte Ereignisse, darüber hinaus aber auch durch Laboruntersuchungen definierte Ereignisse, deren unmittelbare Patientenrelevanz nicht gesichert ist (z. B. Gerinnungsstörungen). Da im Rahmen der für die Nutzenbewertung relevanten Beobachtungsdauer der Studie MYR301 in beiden Armen keine Ereignisse auftraten und damit auch keine nicht-patientenrelevanten, wird der Endpunkt leberbedingte klinische Ereignisse in der vorliegenden Datensituation herangezogen. Die Aussagekraft der Ergebnisse zu Leber-assoziierten Ereignissen ist durch die vergleichende Beobachtungsdauer der Studie von 48 Wochen insgesamt eingeschränkt.

Patientenberichtete Endpunkte

Der pU legt für alle patientenberichteten Endpunkte Auswertungen zur Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 48 vor, diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Auswertungen zur Verschlechterung liegen nicht vor.

Fatigue

Der pU legt in seinem Dossier Ergebnisse zu den Endpunkt Fatigue, erhoben mit dem FSS, vor. Der FSS ist ein generischer Fragebogen zur Beurteilung des Schweregrads der Fatigue-Symptome und ihres Einflusses auf den Alltag der Patientinnen und Patienten. Der FSS besteht aus 9 Items die auf einer 7-stufigen Skala (1 = vollständige Ablehnung der Aussage; 7 = vollständige Zustimmung) bewertet werden [21]. Höhere Werte bedeuten ein höheres Ausmaß der Fatigue. Die Erhebung des FSS erfolgt zu Woche 0, 24, 40 und 48. Der pU legt in seinem Dossier nicht-präspezifizierte Responderanalysen zur Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 48 vor. Diese Auswertung wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU legt in seinem Dossier Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben durch den HQLQ in der Version 2 (HQLQ-v2) vor. Der HQLQ ist ein Fragebogen, der entwickelt wurde, um das generische und krankheitsspezifische Wohlbefinden von Hepatitis-C-Patientinnen und Patienten zu erfassen [22]. Der HQLQ-v2 setzt sich aus dem SF-36 und 4 weiteren Hepatitis-assoziierte Domänen zusammen. Insgesamt umfasst der HQLQ-v2 51 Items, 36 Items des SF-36 und 15 weitere Items, die in die 4 Domänen gesundheitliche Probleme, positives Wohlbefinden, Hepatitis-spezifische gesundheitliche Probleme und Hepatitis-spezifische Einschränkungen zusammengefasst und in dieser Nutzenbewertung als Hepatitis-spezifische Fragen bezeichnet werden. Bei der vom pU eingesetzten Version 2 des HQLQ handelt es sich um eine gekürzte Version mit nur noch 51 anstatt 69 Items. Es liegen keine Informationen dazu vor, wie die Reduktion der Items vorgenommen wurde. Allerdings wurde die inhaltliche Validität des HQLQ-v2 in der Arbeit von Lampertico et al. [23] umfassend untersucht. Auf Basis dieser Untersuchung wird der HQLQ-v2 als für Patientinnen und Patienten mit chronischer HDV-Infektion als hinreichend inhaltlich valide eingeschätzt um die krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden.

Die Erhebung des HQLQ erfolgt zu Woche 0, 24, 40 und 48. Für den SF-36 und die 4 weiteren Skalen legt der pU jeweils Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 48 vor. Diese Auswertung wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Symptomatische Erhöhung der Gallensalze

Durch den Wirkmechanismus von Bulevirtid kann eine Hemmung des Gallensalztransporters in den Hepatozyten erfolgen, die mit einer dosisabhängigen Erhöhung der Gallensäuren im Blut einhergeht [2]. In der Studie MYR301 wird eine Erhöhung der Gallensalze durch den bevorzugten Begriff (PT) „Gallensalze erhöht“, kodiert nach dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA), erfasst. Gemäß Studienprotokoll werden dabei nur Ereignisse berücksichtigt, die als symptomatisch und klinisch signifikant bewertet wurden. Es traten insgesamt 1 vs. 0 Ereignisse in der PT „Gallensalze erhöht“ (UEs) auf. Das PT „Gallensalze erhöht“ stellt keine geeignete Operationalisierung für den Endpunkt symptomatische Erhöhung der Gallensalze dar. Zur Erfassung des Endpunkts wäre beispielsweise eine prädefinierte standardisierte MedDRA-Abfrage (SMQ) geeignet gewesen, die typische durch eine Gallensalzerhöhung bedingte Symptome, wie zum Beispiel Juckreiz, Kopfschmerzen oder Übelkeit, berücksichtigt. Eine solche Auswertung liegt nicht vor.

I 3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Bulevirtid vs. keine Behandlung

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtmortalität ^a	Leber-assoziierte Ereignisse ^{b, c}	Fatigue (FSS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HQLQ ^d)	SUEs	Schwere UEs ^e	Abbruch wegen UEs	Symptomatische Erhöhung der Gallensalze	Weitere spezifische UEs ^f
MYR301	N	N	N	H ^g	H ^g	H ^g	N	N	H ^h	– ⁱ	H ^g

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
 b. definiert als Entwicklung einer Zirrhose, Entwicklung oder Verschlechterung von Gelbsucht, Gerinnungsstörungen, Aszites, hepatische Enzephalopathie oder Blutungen aus Ösophagusvarizen, Entwicklung eines Leberzellkarzinoms, Auftreten einer Lebertransplantation, von leberbedingten Krankenhausaufenthalten oder leberbedingtem Tod
 c. Aufgrund der Beobachtungsdauer von 48 Wochen ist die Aussagekraft der Ergebnisse zu diesem Endpunkt eingeschränkt.
 d. bestehend aus dem SF-36 und 15 weiteren Hepatitis-spezifischen Fragen
 e. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
 f. betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UEs) und Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)
 g. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung
 h. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch
 i. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe die Abschnitte I 3.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FSS: Fatigue Severity Scale; H: hoch; HQLQ: Hepatitis Quality of Life Questionnaire; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form 36; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Leber-assoziierte Ereignisse, SUEs und schwere UEs wird als niedrig eingestuft.

Bei der Studie MYR301 handelt es sich um eine offene RCT. Aufgrund der damit verbundenen fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung ist das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte Fatigue (erhoben mit dem FSS), Gesundheitszustand (erhoben mit dem EQ-5D VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit dem HQLQ, bestehend aus dem SF-36 und 15 weiteren Hepatitis-spezifischen Fragen) und für die spezifischen UEs (allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am

Verabreichungsort (UEs) und Erkrankungen des Nervensystems (UEs) jeweils als hoch zu bewerten.

Die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs weisen aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Gemäß den Hinweisen des G-BA wird eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse adäquate Therapie der zugrunde liegenden HBV-Infektion vorausgesetzt. Für die Behandlung der chronischen HBV-Infektion wird die Gabe von PEG-INF oder NAs empfohlen. In der Studie MYR301 war zur Behandlung der HBV-Infektion nur der Einsatz von NAs erlaubt, eine Behandlung mit PEG-INF war verboten. In der Studie MYR301 könnte die Behandlung mit NAs im Vergleichsarm für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten nicht die am besten geeignete Therapie zur Behandlung der zugrundeliegenden HBV-Infektion darstellen (zur detaillierten Erläuterung siehe Textabschnitt zur Behandlung der zugrunde liegenden HBV-Infektion in Abschnitt I 3.1.2). Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse ist daher eingeschränkt. Auf Basis der aus der Studie MYR301 vorliegenden Informationen können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

I 3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 12 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Bulevirtid vs. keine Behandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer HDV-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die ergänzend dargestellten Ergebnisse zu den Surrogatendpunkten kombiniertes, virologisches und biochemisches Ansprechen befinden sich im I Anhang B. Die Ergebnisse zu häufigen UEs, häufigen SUEs und häufigen schweren UEs sind im I Anhang C dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Bulevirtid vs. keine Behandlung (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Bulevirtid		keine Behandlung		Bulevirtid vs. keine Behandlung
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
MYR301 (Woche 48)					
Mortalität					
Gesamt mortalität ^b	49	0 (0)	51	0 (0)	–
Morbidität					
Leber-assoziierte Ereignisse ^c	49	0 (0) ^d	51	0 (0)	–
Fatigue (FSS – Verbesserung zu Woche 48 ^e)	49	20 (40,8)	51	13 (25,5)	1,60 [0,90; 2,85]; 0,121
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verbesserung zu Woche 48 ^e)	49	17 (34,7)	51	13 (25,5)	1,36 [0,74; 2,50]; 0,364
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
HQLQ ^f (SF-36 – Verbesserung zu Woche 48 ^e)					
körperlicher Summenscore (PCS)	49	4 (8,2)	51	3 (5,9)	1,39 [0,33; 5,88]; 0,717
psychischer Summenscore (MCS)	49	13 (26,5)	51	8 (15,7)	1,69 [0,77; 3,72]; 0,222
körperliche Funktionsfähigkeit	49	11 (22,4)	51	10 (19,6)	1,14 [0,53; 2,45]
körperliche Rollenfunktion	49	15 (30,6)	51	8 (15,7)	1,95 [0,91; 4,19]
körperlicher Schmerz	49	14 (28,6)	51	14 (27,5)	1,04 [0,56; 1,95]
allgemeine Gesundheits- wahrnehmung	49	16 (32,7)	51	15 (29,4)	1,11 [0,62; 1,99]
Vitalität	49	14 (28,6)	51	10 (19,6)	1,46 [0,72; 2,97]
soziale Funktionsfähigkeit	49	12 (24,5)	51	6 (11,8)	2,08 [0,85; 5,11]
emotionale Rollenfunktion	49	19 (38,8)	51	16 (31,4)	1,24 [0,72; 2,11]
psychisches Wohlbefinden	49	18 (36,7)	51	15 (29,4)	1,25 [0,71; 2,19]

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Bulevirtid vs. keine Behandlung (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Bulevirtid		keine Behandlung		Bulevirtid vs. keine Behandlung
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
HQLQ ^f (Hepatitis spezifische Fragen – Verbesserung zu Woche 48 ^e)					
gesundheitliche Probleme	49	24 (49,0)	51	18 (35,3)	1,39 [0,87; 2,22]; 0,222
positives Wohlbefinden	49	11 (22,4)	51	11 (21,6)	1,04 [0,50; 2,18]; 0,948
Hepatitis-spezifische gesundheitliche Probleme	49	28 (57,1)	51	23 (45,1)	1,27 [0,86; 1,87]; 0,250
Hepatitis-spezifische Einschränkungen	49	16 (32,7)	51	8 (15,7)	2,08 [0,98; 4,42]; 0,057
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	49	41 (83,7)	51	41 (80,4)	–
SUEs	49	2 (4,1)	51	1 (2,0)	2,08 [0,19; 22,23]; 0,598
schwere UEs ^h	49	5 (10,2)	51	4 (7,8)	1,30 [0,37; 4,56]; 0,771
Abbruch wegen UEs	49	0 (0)	51	0 (0)	–
symptomatische Erhöhung der Gallensalze			keine geeigneten Daten ⁱ		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UEs)	49	15 (30,6)	51	2 (3,9)	7,81 [1,88; 32,37]; < 0,001
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)	49	11 (22,4)	51	0 (0)	23,92 ^j [1,45; 395,20]; < 0,001

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Bulevirtid vs. keine Behandlung (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Bulevirtid		keine Behandlung		Bulevirtid vs. keine Behandlung
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
<p>a. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [24]). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.</p> <p>b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.</p> <p>c. definiert als Entwicklung einer Zirrhose, Entwicklung oder Verschlechterung von Gelbsucht, Gerinnungsstörungen, Aszites, hepatische Enzephalopathie oder Blutungen aus Ösophagusvarizen, Entwicklung eines Leberzellkarzinoms, Auftreten einer Lebertransplantation, von leberbedingten Krankenhausaufenthalten oder leberbedingtem Tod</p> <p>d. 1 Patientin oder 1 Patient hatte aufgrund von Ösophagusvarizen einen vor Studienbeginn geplanten leberbedingten Krankenhausaufenthalt an Studientag 150.</p> <p>e. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen.</p> <p>f. bestehend aus dem SF-36 und 15 weiteren Hepatitis-spezifischen Fragen</p> <p>g. Eine Zunahme des PCS um $\geq 9,45$ Punkte bzw. des MCS um $\geq 9,6$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 7,3 bis 70,1 für PCS und 5,8 bis 69,9 für MCS; ermittelt anhand der Normstichprobe von 2009 [25]).</p> <p>h. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>i. zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>j. Dieser Effekt wird maßgeblich durch den Unterschied hinsichtlich des PTs Kopfschmerzen (9 vs. 0) bestimmt.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FSS: Fatigue Severity Scale; HQLQ: Hepatitis Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Es traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bulevirtid im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Leber-assoziierte Ereignisse

Es traten keine Leber-assoziierten Ereignisse im Studienverlauf auf. Es ergibt sich für den Endpunkt Leber-assoziierte Ereignisse kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bulevirtid im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fatigue (FSS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte Fatigue (erhoben mit dem FSS) und Gesundheitszustand (erhoben mit dem EQ-5D VAS) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bulevirtid im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

HQLQ (SF-36)

Körperlicher Summenscore (PCS)

Für den PCS (erhoben mit dem SF-36 des HQLQ) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bulevirtid im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Psychischer Summenscore (MCS)

Für den MCS (erhoben mit dem SF-36 des HQLQ) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Zirrhose zu Studienbeginn vor (siehe Abschnitt 13.2.4). Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bulevirtid für Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose zu Studienbeginn im Vergleich zu BSC. Für Patientinnen und Patienten mit Zirrhose zu Studienbeginn ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bulevirtid im Vergleich zu BSC.

HQLQ (Hepatitis spezifische Fragen)

gesundheitliche Probleme, positives Wohlbefinden, Hepatitis-spezifische gesundheitliche Probleme und Hepatitis-spezifische Einschränkungen

Für die Endpunkte gesundheitliche Probleme, positives Wohlbefinden, Hepatitis-spezifische gesundheitliche Probleme und Hepatitis-spezifische Einschränkungen (erhoben mit den Hepatitis-spezifischen Fragen des HQLQ) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bulevirtid im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bulevirtid gegenüber BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Es traten keine Abbrüche wegen UEs im Studienverlauf auf. Es ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bulevirtid gegenüber BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Symptomatische Erhöhung der Gallensalze

Für den Endpunkt symptomatische Erhöhung der Gallensalze liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bulevirtid gegenüber BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs)

Für den Endpunkt allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Bulevirtid gegenüber keiner Behandlung. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Bulevirtid im Vergleich zu BSC.

Erkrankungen des Nervensystems (UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Bulevirtid gegenüber keiner Behandlung. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Bulevirtid im Vergleich zu BSC.

I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Zirrhose zu Studienbeginn (ja vs. nein)

Das Alter wird ebenfalls als ein relevantes Merkmal für eine Subgruppenanalyse betrachtet. Da der vom pU verwendete Trennwert für das Alter ($< \text{Median}$ / $\geq \text{Median}$) keine inhaltlich

sinnvolle Trennung darstellt, liegen keine geeigneten Subgruppenanalysen für das Merkmal Alter vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Bulevirtid vs. keine Behandlung

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Bulevirtid		keine Behandlung		Bulevirtid vs. keine Behandlung	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert ^a
MYR301						
HQLQ^b (SF-36, Psychischer Summenscore (MCS) – Verbesserung zu Woche 48^c)						
Zirrhose zu Studienbeginn						
ja	23	2 (8,7)	24	6 (25,0)	0,35 [0,08; 1,55]	0,153
nein	26	11 (42,3)	27	2 (7,4)	5,71 [1,40; 23,33]	0,003
Gesamt					Interaktion:	0,008 ^d
a. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [24]) b. bestehend aus dem SF-36 und 15 weiteren Hepatitis-spezifischen Fragen c. Eine Zunahme des MCS um $\geq 9,6$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 5,8 bis 69,9; ermittelt anhand der Normstichprobe von 2009 [25]). d. Q-Test auf Heterogenität KI: Konfidenzintervall; HQLQ: Hepatitis Quality of Life Questionnaire; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form 36						

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

HQLQ (SF-36)

Psychischer Summenscore (MCS)

Für den MCS (erhoben mit dem SF-36 des HQLQ) liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal Zirrhose zu Studienbeginn vor.

Für Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose zu Studienbeginn zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Bulevirtid gegenüber keiner Behandlung. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bulevirtid für Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose zu Studienbeginn im Vergleich zu BSC.

Für Patientinnen und Patienten mit Zirrhose zu Studienbeginn zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bulevirtid im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen in dieser Patientengruppe ist damit nicht belegt.

I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [26].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt I 3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Bulevirtid vs. BSC (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Bulevirtid vs. keine Behandlung Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 vs. 0 RR: n. b.; p = n. b.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Leber-assoziierte Ereignisse	0 vs. 0 RR: n. b.; p = n. b.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (FSS – Verbesserung zu Woche 48)	40,8 vs. 25,5 RR: 1,60 [0,90; 2,85]; p = 0,121	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verbesserung zu Woche 48)	34,7 vs. 25,5 RR: 1,36 [0,74; 2,50]; p = 0,364	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
HQLQ (SF-36 – Verbesserung zu Woche 48)		
körperlicher Summenscore (PCS)	8,2 vs. 5,9 RR: 1,39 [0,33; 5,88]; p = 0,717	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
psychischer Summenscore (MCS)		
Zirrhose zu Studienbeginn		
ja	8,7 vs. 25,0 RR: 0,35 [0,08; 1,55] p = 0,153	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
nein	42,3 vs. 7,4 RR: 5,71 [1,40; 23,33] RR: 0,18 [0,04; 0,71] ^c p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
HQLQ (Hepatitis spezifische Fragen – Verbesserung zu Woche 48)		
gesundheitliche Probleme	49,0 vs. 35,3 RR: 1,39 [0,87; 2,22]; p = 0,222	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Bulevirtid vs. BSC (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Bulevirtid vs. keine Behandlung Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
positives Wohlbefinden	22,4 vs. 21,6 RR: 1,04 [0,50; 2,18]; p = 0,948	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Hepatitis-spezifische gesundheitliche Probleme	57,1 vs. 45,1 RR: 1,27 [0,86; 1,87]; p = 0,250	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Hepatitis-spezifische Einschränkungen	32,7 vs. 15,7 RR: 2,08 [0,98; 4,42]; p = 0,057	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	4,1 vs. 2,0 RR: 2,08 [0,19; 22,23]; p = 0,598	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	10,2 vs. 7,8 RR: 1,30 [0,37; 4,56]; p = 0,771	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	0 vs. 0 RR: n. b.; p = n. b.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
symptomatische Erhöhung der Gallensalze	keine geeigneten Daten ^d	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs)	30,6 vs. 3,9 RR: 7,81 [1,88; 32,37]; RR: 0,13 [0,03; 0,53] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Nervensystems (UEs)	22,4 vs. 0 RR: 23,92 [1,45; 395,20]; RR: 0,04 [< 0,01; 0,69] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀)</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d. zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p>		

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Bulevirtid vs. BSC (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Bulevirtid vs. keine Behandlung Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
BSC: Best supportive Care; FSS: Fatigue Severity Scale; HQLQ: Hepatitis Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; KI _o : obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. b.: nicht berechenbar; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Bulevirtid im Vergleich zu BSC

Positive Effekte	Negative Effekte
<p>gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ HQLQ (SF-36, Psychischer Summenscore [MCS]) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zirrhose zu Studienbeginn (nein) <p>Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich</p>	
	<p>nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Erkrankungen des Nervensystems: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
BSC: Best supportive Care; HQLQ: Hepatitis Quality of Life Questionnaire; SF-36: Short Form 36; UE: unerwünschtes Ereignis	

Für Fragestellung 1 der vorliegenden Bewertung zeigen sich positive und negative Effekte für Bulevirtid im Vergleich zu BSC.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen einer Zirrhose zu Studienbeginn für den MCS ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich. Dieser positive Effekt zeigt sich nur auf dieser Skala des generischen Fragebogens, jedoch nicht bei den krankheitsspezifischen Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Daher wird der positive Effekt beim Endpunkt MCS für Patientinnen und Patienten ohne Leberzirrhose zu Studienbeginn in der vorliegenden Datensituation nicht als ausreichend bewertet, um eine Ableitung des Zusatznutzen getrennt nach Subgruppen zu rechtfertigen.

Auf der Seite der negativen Effekte zeigt sich in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für die spezifischen UEs allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Erkrankungen des Nervensystems jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß. In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse reichen diese negativen Effekte bei den spezifischen UEs nicht aus um einen geringeren Nutzen zu begründen.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer HDV-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bulevirtid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

I 4 Fragestellung 2: Kinder und Jugendliche (3 bis < 18 Jahre) mit chronischer HDV-Infektion

I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Bulevirtid (Stand zum 11.07.2025)
- bibliografische Recherche zu Bulevirtid (letzte Suche am 11.07.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Bulevirtid (letzte Suche am 11.07.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Bulevirtid (letzte Suche am 11.07.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Bulevirtid (letzte Suche am 15.09.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für die vorliegende Fragestellung.

Aufgrund fehlender RCTs für Kinder und Jugendliche führte der pU eine Informationsbeschaffung für erwachsene Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet durch. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen für Kinder und Jugendliche führte der pU nicht durch. Für die Bewertung des Zusatznutzens strebt der pU eine Übertragung von Studienergebnissen erwachsener Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet auf die pädiatrische Population der vorliegenden Fragestellung an. Hierfür zieht der pU wie für Fragestellung 1 die Studie MYR301 und ergänzend die Studie MYR202 heran (siehe Abschnitt I 3.1).

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Bulevirtid im Vergleich zu BSC für die Population der vorliegenden Fragestellung – Kinder und Jugendliche (3 bis < 18 Jahre) mit chronischer HDV-Infektion – abzuleiten. Die vorgelegten Studien sind im Abschnitt I 3.1 der vorliegenden Nutzenbewertung beschrieben. Dies wird im Folgenden begründet.

Übertragung von Ergebnissen erwachsener Patientinnen und Patienten aus der RCT MYR301 auf die Zielpopulation nicht möglich

Der pU überträgt die Ergebnisse aus der RCT MYR301 (siehe Abschnitt I 3.1.1) und ergänzend MYR202 [2] mit jeweils ausschließlich erwachsenen Studienteilnehmerinnen und

Studienteilnehmern auf die pädiatrische Population und begründet dies mit einer aus seiner Sicht gegebenen Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes, des Wirkmechanismus und des klinischen Ansprechens unter Interferon-Therapie gemäß verschiedener Kriterien der EMA [27]. Zudem sei die Studie MYR301 im Rahmen des Zulassungsprozesses für die pädiatrische Population auch von der EMA für einen Evidenztransfer von der erwachsenen auf die pädiatrische Population herangezogen worden.

Der Ansatz des pU, Studienergebnisse von erwachsenen Patientinnen und Patienten auf die Population der vorliegenden Fragestellung zu übertragen, ist aufgrund der fehlenden vergleichenden randomisierten Studien bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten nachvollziehbar. Für die Ausgangspopulation der erwachsenen Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet führt der pU eine Informationsbeschaffung nach RCTs durch. Es erfolgt jedoch keine Informationsbeschaffung, um alle potenziell relevanten weiteren Untersuchungen zur Intervention und zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Zielpopulation der Kinder und Jugendlichen zu identifizieren. Der pU legt auch unabhängig von der fehlenden Informationsbeschaffung keine Daten zur Zielpopulation der Kinder und Jugendlichen vor. Es liegen damit keine Studien oder klinische Daten für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren vor, die eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von erwachsenen auf pädiatrische Patientinnen und Patienten stützen könnten. Auch die Zulassungserweiterung für die pädiatrische Population durch die EMA erfolgte auf Grundlage einer reinen Modellierung für Kinder und Jugendliche gestützt einzig auf die vollständige Extrapolation von pharmakokinetischen / -dynamischen Daten von Erwachsenen. Unabhängig davon wurde in dieser Nutzenbewertung bei der erwachsenen Population auf Basis der Studie MYR301 kein Zusatznutzen festgestellt, der auf Kinder und Jugendliche übertragen werden könnte (siehe Abschnitt I 3.3.2).

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg mit chronischer HDV-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden, liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Bulevirtid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bulevirtid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Der pU legt in seinem Dossier für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg mit chronischer HDV-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden, keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Bulevirtid gegenüber

der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von Bulevirtid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für Fragestellung 2 nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die Patientinnen und Patienten dieser Fragestellung einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 16: Bulevirtid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit chronischer HDV-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung	Best supportive Care ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt
2	Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg mit chronischer HDV-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung	Best supportive Care ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse adäquate Therapie der zugrundeliegenden HBV-Infektion vorausgesetzt; gemäß S3-Leitlinie soll bei Patientinnen und Patienten mit chronischer HBV/HDV-Koinfektion der Einsatz von PEG-IFN für die Behandlung der HBV-Infektion geprüft werden. PEG-IFN ist nicht für die Behandlung der HDV-Infektion zugelassen.</p> <p>c. Als „Best supportive Care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HBV: Hepatitis-B-Virus; HDV: Hepatitis-Delta-Virus; PEG-IFN: Peginterferon alfa-2a; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2020 ab. Dort hatte der G-BA für Erwachsene mit chronischer HDV-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden, einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Bulevirtid festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Wedemeyer H, Schoneweis K, Bogomolov P et al. Safety and efficacy of bulevirtide in combination with tenofovir disoproxil fumarate in patients with hepatitis B virus and hepatitis D virus coinfection (MYR202): a multicentre, randomised, parallel-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2023; 23(1): 117-129. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00318-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00318-8).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bulevirtid (Chronische Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion, HDV-RNA-positiv) [online]. 2020 [Zugriff: 16.09.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/582/>.
4. European Medicines Agency. Hepcludex; Assessment report [online]. 2020 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hepcludex-epar-public-assessment-report_en.pdf.
5. Gilead Sciences. A Multicenter, Open-label, Randomized Phase 3 Clinical Study to Assess Efficacy and Safety of Bulevirtide in Patients with Chronic Hepatitis Delta; study MYR301; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2022.
6. Gilead Sciences. A Multicenter, Open-label, Randomized Phase 3 Clinical Study to Assess Efficacy and Safety of Bulevirtide in Patients with Chronic Hepatitis Delta [online]. [Zugriff: 03.11.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001213-17.
7. Gilead Sciences. Study to Assess Efficacy and Safety of Bulevirtide in Participants With Chronic Hepatitis Delta (CHD) [online]. 2025 [Zugriff: 10.11.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03852719>.
8. Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto MR et al. A Phase 3, Randomized Trial of Bulevirtide in Chronic Hepatitis D. *N Engl J Med* 2023; 389(1): 22-32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213429>.
9. Gilead. HEPCLUDEX 2 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 09.2025 [Zugriff: 10.11.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. Cornberg M, Sandmann L, Protzer U et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion. *Z Gastroenterol* 2021; 59(7): 691-776. <https://doi.org/10.1055/a-1498-2512>.

11. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2025; 83(2): 502-583.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.03.018>.
12. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology 2018; 67(4): 1560-1599.
<https://doi.org/10.1002/hep.29800>.
13. Sandmann L, Berg T, Deterding K 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). Z Gastroenterol 2023; 61(12): 1635-1653.
<https://doi.org/10.1055/a-2181-3046>.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Boceprevir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2011 [Zugriff: 03.11.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/a11-17_boceprevir_nutzenbewertung_gemaess_35a_sgb_v.pdf.
15. Singal AG, Volk ML, Jensen D et al. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8(3): 280-288.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.11.018>.
16. Asselah T, Rizzetto M. Hepatitis D Virus Infection. N Engl J Med 2023; 389(1): 58-70.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra2212151>.
17. Ghany MG, Buti M, Lampertico P et al. Guidance on treatment endpoints and study design for clinical trials aiming to achieve cure in chronic hepatitis B and D: Report from the 2022 AASLD-EASL HBV-HDV Treatment Endpoints Conference. Hepatology 2023; 78(5): 1654-1673. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000431>.
18. Ghany MG. A Glimmer of Hope for an Orphan Disease. N Engl J Med 2023; 389(1): 81-82.
<https://doi.org/10.1056/NEJMe2304147>.
19. Da BL. Clinical trials in hepatitis D virus: Measuring success. Hepatology 2023; 77(6): 2147-2157. <https://doi.org/10.1002/hep.32732>.
20. Food and Drug Administration. Chronic Hepatitis D Virus Infection: Developing Drugs for Treatment;. Guidance for Industry; Draft Guidance [online]. 2019 [Zugriff: 07.10.2025]. URL: <https://www.fda.gov/media/132137/download>.
21. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J et al. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Arch Neurol 1989; 46(10): 1121-1123. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460115022>.

22. Bayliss MS, Gandek B, Bungay KM et al. A questionnaire to assess the generic and disease-specific health outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Qual Life Res* 1998; 7(1): 39-55. <https://doi.org/10.1023/a:1008884805251>.
23. Lampertico P, Chohan A, Elwick H et al. Exploring the patient experience of chronic hepatitis D (CHD) and assessment of content validity of the Hepatitis Quality of Life Questionnaire and (HQLQv2) and the Fatigue Severity Scale (FSS). *J Patient Rep Outcomes* 2025; 9(1): 84. <https://doi.org/10.1186/s41687-025-00903-3>.
24. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
25. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd edition). Lincoln, RI: Quality Metric Incorporated. 2011.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
27. European Medicines Agency. Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics [online]. 2018 [Zugriff: 06.10.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
bulevirtide OR Myrcludex-B [Other terms]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
bulevirtide* OR Myrcludex-B OR MyrcludexB OR (Myrcludex B)

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
bulevirtide, Myrcludex-B, MyrcludexB [Contain any of these terms]

I Anhang B Ergänzende Darstellung des Endpunkts kombiniertes Ansprechen

Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidity, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Bulevirtid vs. keine Behandlung (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Bulevirtid		keine Behandlung		Bulevirtid vs. keine Behandlung
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
MYR301 (Woche 48)					
Morbidity					
kombiniertes Ansprechen ^{b, c}	49	22 (44,9)	51	1 (2,0)	22,90 [3,21; 163,42]; 0,002
virologisches Ansprechen ^c	49	36 (73,5)	51	2 (3,9)	18,73 [4,77; 73,64]; < 0,001
nicht-nachweisbare HDV-RNA ^c	49	6 (12,2)	51	0 (0)	13,52 [0,78; 233,76]; 0,073
Abfall der Viruslast um $\geq 2 \log_{10}$ (IU/ml) ^c	49	36 (73,5)	51	2 (3,9)	18,73 [4,77; 73,64]; < 0,001
biochemisches Ansprechen	49	25 (51,0)	51	6 (11,8)	4,34 [1,95; 9,65]; < 0,001
<p>a. KI und p-Wert: Normalapproximation (Wald-Methode)</p> <p>b. definiert als gleichzeitiges Eintreten des virologischen Ansprechens (nicht-nachweisbare HDV-RNA [LOD = 6 IU/ml] oder Abfall der HDV-RNA um $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml im Vergleich zu Studienbeginn) und biochemischen Ansprechens (Normalisierung der ALT, abhängig vom Zentrallabor [russische Standorte: ≤ 31 U/l für Frauen und ≤ 41 U/l für Männer; alle anderen Standorte: ≤ 34 U/l für Frauen und ≤ 49 U/l für Männer])</p> <p>c. Wegen einer Verwechslung der HDV-RNA-Probe zu Baseline oder zu Woche 48 mit einer anderen Probe (bei einer Patientin oder einem Patienten aus der Interventionsgruppe) wurde diese Patientin oder dieser Patient als Non-Responder gewertet.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; HDV: Hepatitis-Delta-Virus; KI: Konfidenzintervall; LOD: Limit of Detection; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko</p>					

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, / und SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOC's und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Tabelle 18: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Bulevirtid vs. keine Behandlung

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Bulevirtid N = 49	keine Behandlung N = 51
MYR301		
Gesamtrate UEs^c	41 (83,7)	41 (80,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	18 (36,7)	16 (31,4)
Leukopenie	7 (14,3)	10 (19,6)
Thrombozytopenie	5 (10,2)	8 (15,7)
Eosinophilie	5 (10,2)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (16,3)	4 (7,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (30,6)	2 (3,9)
Fatigue	5 (10,2)	1 (2,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (22,4)	14 (27,5)
Untersuchungen	11 (22,4)	9 (17,6)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (22,4)	0 (0)
Kopfschmerzen	9 (18,4)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	9 (18,4)	1 (2,0)
Pruritus	6 (12,2)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (18,4)	14 (27,5)
Vitamin D-Mangel	7 (14,3)	13 (25,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	7 (14,3)	2 (3,9)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.		
b. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
c. Gesamtrate ohne erkrankungsbezogene Ereignisse		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 19: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Bulevirtid vs. keine Behandlung

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Bulevirtid N = 49	keine Behandlung N = 51
MYR301		
Gesamtrate SUEs^{b,c}	2 (4,1)	1 (2,0)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. c. Gesamtrate ohne erkrankungsbezogene Ereignisse</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 20: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Bulevirtid vs. keine Behandlung

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Bulevirtid N = 49	keine Behandlung N = 51
MYR301		
Gesamtrate UEs (CTCAE ≥ 3)^c	5 (10,2)	4 (7,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (2,0)	4 (7,8)
Thrombozytopenie	1 (2,0)	3 (5,9)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. Gesamtrate ohne erkrankungsbezogene Ereignisse</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von BLV sind in der Produktinformation sowie dem Risk-Management-Plan beschrieben. Die Behandlung darf nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung von Patienten mit HDV-Infektionen erfahren ist.

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

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

Tabelle 1-13: Dosierung für pädiatrische Patienten bei Anwendung von BLV 2 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Körpergewicht (kg)	Dosierung von rekonstituiertem BLV 2 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (mL)	Tagesdosis BLV
10 kg bis <25 kg	0,5 mL	1 mg
25 kg bis <35 kg	0,75 mL	1,5 mg
35 kg und mehr	1 mL	2 mg
BLV=Bulevirtid		

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) Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen-Serokonversion oder eines Verlusts des virologischen oder biochemischen Ansprechens sollte ein Behandlungsabbruch erwogen werden.

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

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. Die Anwendung bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung wird nicht empfohlen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLV bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 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.

Die zugrundeliegende HBV-Infektion sollte gleichzeitig gemäß den aktuellen Behandlungsleitlinien behandelt werden. Eine engmaschige Überwachung der HBV-Desoxyribonukleinsäure- (DNA)-Konzentrationen wird empfohlen. 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.

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von BLV bei Schwangeren vor. Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, die Anwendung von BLV während der Schwangerschaft sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütung anwenden, zu vermeiden. Es ist nicht bekannt, ob BLV in die Muttermilch übergeht.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A und 3 B, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.12
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.12
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.13
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A und 3 B, Abschnitt 3.3)	II.14
II 2.1 Behandlungsdauer	II.14
II 2.2 Verbrauch.....	II.14
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.14
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.15
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.15
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.16
II 2.7 Versorgungsanteile	II.17
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A und 3 B, Abschnitt 3.6)	II.18
II 4 Literatur	II.19

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Fragestellung 1 der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Fragestellung 2 der GKV-Zielpopulation	II.9
Tabelle 3: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.13
Tabelle 4: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.16

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
BSC	Best supportive Care
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HBsAg	Hepatitis-B-s-Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HDV	Hepatitis-Delta-Virus
HDV-RNA	Hepatitis-Delta-Virus-Ribonukleinsäure
IE	Internationale Einheiten
KI	Konfidenzintervall
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A und 3 B, Abschnitt 3.2)

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Bulevirtid [1]. Bulevirtid wird angewendet zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus(HDV)-Infektion bei erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und 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 (HDV-RNA) getestet wurden.

Es ergeben sich 2 Teilpopulationen nach den Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA):

- Erwachsene mit chronischer HDV-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden (Fragestellung 1)
- Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg mit chronischer HDV-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden (Fragestellung 2)

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt, dass entsprechend der Krankheitsschwere der chronischen Hepatitis D mit erhöhter Mortalität ein hoher therapeutischer Bedarf an einer wirksamen antiviralen Therapie besteht.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Fragestellung 1: Erwachsene mit chronischer HDV-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden

Zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Fragestellung 1 der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) liefert der pU die folgenden 3 so von ihm benannten Ansätze (Ergebnis jeweils in Klammern):

- Literaturansatz (143 bis 3161 Patientinnen und Patienten)
- Inzidenzansatz (2278 bis 2847 Patientinnen und Patienten)
- Prävalenz-/Inzidenz-Verhältnis-Ansatz (821 bis 1711 Patientinnen und Patienten)

Da der pU für die GKV-Zielpopulation als Untergrenze die niedrigste der genannten Anzahlen (Untergrenze aus dem Literaturansatz: 143 Patientinnen und Patienten) und als Obergrenze die höchste der genannten Anzahlen (Obergrenze aus dem Literaturansatz: 3161 Patientinnen und Patienten) heranzieht, wird im Folgenden ausschließlich die Herleitung dieser beiden Anzahlen dargestellt und bewertet. Die Herleitung erfolgt über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Fragestellung 1 der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Personenzahl)
Ausgangsbasis	Bevölkerung in Deutschland	–	83 456 045
1	Patientinnen und Patienten mit HBV-Infektion ^a in Deutschland	0,3–0,5	250 368–417 280
2	Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis B ^b	14,7–21,8	36 804–90 967
3a	HDV-positive Patientinnen und Patienten	1,4–7,4	515–6732
3b	HDV-RNA-positive Patientinnen und Patienten	54,3–73,3	280–4935
4	Patientinnen und Patienten mit chronischer HDV-Infektion	80–100	224–4935
5	Patientinnen und Patienten mit kompensierter Lebererkrankung	72	161–3553
6	Patientinnen und Patienten in der GKV	89	143–3161
a. vom pU durch das Vorliegen eines HBsAg-Nachweises operationalisiert b. vom pU durch das Vorliegen einer HBV-Last von über 2000 IE/ml (Untergrenze) bzw. erhöhten Serum-ALT-Spiegel (Obergrenze) operationalisiert ALT: Alanin-Aminotransferase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HBsAg: Hepatitis-B-s-Antigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; HDV: Hepatitis-Delta-Virus; HDV-RNA: Hepatitis-Delta-Virus-Ribonukleinsäure; IE: Internationale Einheiten; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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

Als Ausgangsbasis gibt der pU für die Bevölkerung in Deutschland eine Anzahl von 83 456 045 Personen an. Da die Voraussetzung einer HDV-Infektion eine Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) ist, schätzt der pU zunächst die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit HBV-Infektion, deren Vorliegen er durch einen Nachweis des Hepatitis-B-s-Antigens (HBsAg) operationalisiert. Der pU nimmt für die Bevölkerung Deutschlands als Untergrenze des HBsAg-Anteilswerts 0,3 % (entspricht 250 368 Patientinnen und Patienten) und als Obergrenze 0,5 % (entspricht 417 280 Patientinnen und Patienten) an. Diese Spanne entspricht dem in einer Übersichtsarbeit von Hofstraat et al. [2] angegebenen 95 %-

Konfidenzintervall (95 %-KI), das wiederum das gepoolte Ergebnis auf Basis der Angaben von 3 Primärquellen für Deutschland [3-5] darstellt. Bei den zugrunde liegenden Personen handelte es sich um

- eine zwischen den Jahren 2008 und 2011 repräsentative Bevölkerungsstichprobe (der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland) von 18- bis 79-Jährigen (n = 7047), für die in diesem Zeitraum die Grenzen des 95 %-KI für die Prävalenz von Antikörpern gegen das Hepatitis-B-c-Antigen und gegen das HBsAg 0,2 % und 0,6 % betrugen [4],
- im Jahr 2002 aus dem Einwohnermelderegister der Stadt Leutkirch (Südwestdeutschland) ausgewählte Personen (populationsbasierte Zufallsstichprobe) von 18 bis 65 Jahren (n = 2256), für die die Prävalenz von Antikörpern gegen das HBsAg 0,7 % betrug [3] und
- alle gesetzlich krankenversicherten Personen, die in den Jahren 2012 und 2013 am Programm „Check-Up 35+“ in Nordrhein-Westfalen teilgenommen haben (n = 21 008), von denen nahezu alle mindestens 35 Jahre alt waren und für die die HBsAg-Prävalenz 0,52 % betrug [5].

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis B

Der pU operationalisiert das Vorliegen einer chronischen Hepatitis B durch eine Behandlungsbedürftigkeit, die der von ihm zitierten S3-Leitlinie zufolge bei einer HBV-Last von initial über 2000 Internationalen Einheiten (IE)/ml und / oder persistierend oder intermittierend erhöhten Alanin-Aminotransferase(ALT)-Werten liegt [6]. Der für Patientinnen und Patienten mit einer HBV-Last von über 2000 IE/ml vom pU veranschlagte Anteilswert von 14,7 % basiert auf der Publikation von Wolfram et al. [5] und bezieht sich auf Teilnehmerinnen und Teilnehmer des Programms „Check-Up 35+“ mit HBsAg-Nachweis (siehe letzten Aufzählungspunkt zu Schritt 1 für weitere Angaben zur Population). Für die Untergrenze gibt der pU somit eine Anzahl von 36 804 Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis B an.

Für die Obergrenze des Anteilswerts zieht der pU erneut die Publikation von Wolfram et al. [5] heran. Bei 21,8 % aller HBsAg-positiven Patientinnen und Patienten wurden in dieser Studie erhöhte Serum-ALT-Spiegel festgestellt. Somit gibt der pU als Obergrenze eine Anzahl von 90 967 Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis B an.

Schritt 3a: HDV-positive Patientinnen und Patienten

Für die Untergrenze des Anteilswerts der HDV-positiven Patientinnen und Patienten zieht der pU eine Publikation von Fischer et al. [7] heran. Darin werden Ergebnisse einer Auswertung von 1535 Personen mit chronischer HBV-Infektion an 74 deutschen hepatologischen Schwerpunktpraxen und Krankenhausambulanzen aus den Jahren 2004 bis 2007 präsentiert, von denen 21 Personen (1,4 %) eine Koinfektion mit HDV hatten, wobei die Art des HDV-

Nachweises nicht genannt wurde. Für die Untergrenze gibt der pU somit eine Anzahl von 515 HDV-positiven Patientinnen und Patienten an.

Für die Obergrenze des Anteilswerts der HDV-positiven Patientinnen und Patienten zieht der pU ein Epidemiologisches Bulletin vom Robert Koch-Institut (RKI) aus dem Jahr 2022 [8] heran. Dort gibt das RKI als Obergrenze der HDV-Prävalenz bei chronisch mit HBV infizierten Personen in Deutschland einen Anteilswert von 7,4 % an. Diese Obergrenze stammt aus einer Studie von Reinheimer et al. [9] zu Serumproben von 2844 Patientinnen und Patienten mit HBsAg, die in das Universitätsklinikum Frankfurt am Main in den Jahren 2000 bis 2011 aufgenommen wurden. Bei 7,4 % der Patientinnen und Patienten wurden HDV-Antikörper nachgewiesen. Für die Obergrenze gibt der pU somit eine Anzahl von 6732 HDV-positiven Patientinnen und Patienten an.

Schritt 3b: HDV-RNA-positive Patientinnen und Patienten

Da die Fachinformation [1] vorgibt, dass Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet positiv auf HDV-RNA getestet wurden, ermittelt der pU die Prävalenz von HDV-RNA.

Im Rahmen eines globalen systematischen Reviews und einer Meta-Analyse zur Abschätzung der HDV-Prävalenz auf Basis von 282 Studien mit 376 Bevölkerungsstichproben aus 95 Ländern wurden 5073 HDV-positive Patientinnen und Patienten global identifiziert, die auf HDV-RNA getestet wurden. Bezogen auf Europa wurde eine HDV-RNA-Prävalenz von 54,3 % bis 73,3 % (95 %-KI) ermittelt [10]. Somit gibt der pU eine Anzahl von 280 bis 4935 HDV-RNA-positiven Patientinnen und Patienten an.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit chronischer HDV-Infektion

Für Patientinnen und Patienten mit HDV-Infektion veranschlagt der pU 80 % bis 100 % für einen chronischen Verlauf und zitiert hierzu 4 Quellen [11-14]. Somit gibt der pU eine Anzahl von 224 bis 4935 Patientinnen und Patienten mit chronischer HDV-Infektion an.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit kompensierter Lebererkrankung

In einer retrospektiven longitudinalen monozentrischen Beobachtungsstudie in Spanien mit 158 Patientinnen und Patienten mit chronischer HDV-Infektion, die zwischen 1983 und 2008 das Studienzentrum Universitätsklinikum Vall d'Hebron (Barcelona, Spanien) zum 1. Mal besuchten und ein medianes Follow-up von 158 Monaten hatten, blieb die Erkrankung bei 72 % der Patientinnen und Patienten stabil [11]. Daher geht der pU davon aus, dass bei 72 % der Patientinnen und Patienten eine kompensierte Lebererkrankung vorliegt. Somit gibt der pU eine Anzahl von 161 bis 3553 Patientinnen und Patienten mit chronischer HDV-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung an.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89 % [15,16] ermittelt der pU eine Anzahl von 143 bis 3161 Patientinnen und Patienten in der Fragestellung 1 der GKV-Zielpopulation.

Fragestellung 2: Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg mit chronischer HDV-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Fragestellung 2 der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Tabelle 2 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 2: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Fragestellung 2 der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Patientinnen und Patienten mit HDV im Alter von 3 bis < 18 Jahren im Zeitraum von 2001 bis 2025	–	8
2	Patientinnen und Patienten im Alter von 3 bis < 18 Jahren im Jahr 2025	–	0–2
3	Patientinnen und Patienten in der GKV	89	0–2 ^a

a. gerundete Angabe

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HDV: Hepatitis-Delta-Virus; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit HDV im Alter von 3 bis < 18 Jahren im Zeitraum von 2001 bis 2025

Die verfügbaren Meldedaten der Datenbank SurvStat des RKI aus den Jahren 2001 bis 2025 mit Berichtszeitraum bis Ende 25. Kalenderwoche 2025 (bez. § 7.1 Infektionsschutzgesetz) bzw. bis Ende 03/2025 (bez. § 7.3 Infektionsschutzgesetz) weisen insgesamt eine Anzahl von 8 Patientinnen und Patienten in Deutschland aus, die im jeweiligen Jahr im Alter von 3 bis < 18 Jahren mit einer HDV-Infektion diagnostiziert wurden [17]. Die jährliche Inzidenz bewegt sich in diesem Zeitraum zwischen 0 und 2 Kindern bzw. Jugendlichen.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten im Alter von 3 bis < 18 Jahren im Jahr 2025

Von den 8 im vorherigen Schritt identifizierten Patientinnen und Patienten mit HDV-Infektion befindet sich 1 Patientin bzw. Patient im Jahr 2025 im Alter von 3 bis < 18 Jahren. Hierfür betrachtet der pU diejenigen Meldefälle ab dem Jahr 2008, die im Jahr 2025 im relevanten Altersbereich liegen.

Der pU nimmt an, dass alle für Bulevirtid infrage kommenden Patientinnen und Patienten im relevanten Altersbereich ein Körpergewicht von mindestens 10 kg gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet aufweisen. Er geht dabei von den nach Altersjahren stratifizierten durchschnittlichen Körpermaßangaben des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes vom Jahr 2017 aus. Demnach liegt ein durchschnittliches Körpergewicht von 16,2 kg ab einem Alter von 3 Jahren vor [18].

Zur Berücksichtigung von Unsicherheiten gibt der pU eine Anzahl von 0 bis 2 Patientinnen und Patienten in der Fragestellung 2 der Zielpopulation an.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89 % [15,16] ermittelt der pU eine Spanne von 0 bis 2 Patientinnen und Patienten in der Fragestellung 2 der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Fragestellung 1: Erwachsene mit chronischer HDV-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Fragestellung 1 der GKV-Zielpopulation sind rechnerisch nachvollziehbar. Jedoch ist die Untergrenze unterschätzt, da Verordnungsdaten zu Bulevirtid [19] auf eine deutlich höhere Patientenzahl im Jahr 2024 hindeuten und in der vorliegenden Bewertung davon ausgegangen wird, dass die Patientenzahl auch im Jahr 2025 höher liegt als die vom pU angegebene Untergrenze. Die Obergrenze ist mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe für die Unsicherheit werden im Folgenden dargestellt.

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

Der vom pU veranschlagten Spanne des HBsAg-Anteilswerts liegen Daten der Jahre 2002 bis 2013 zugrunde. Beispielsweise infolge von seit dem Jahr 2015 veränderten Zuzügen von Personen aus Endemiegebieten ist nicht auszuschließen, dass der HBsAg-Anteilswert inzwischen außerhalb der vom pU veranschlagten Spanne liegt. Angaben des RKI zufolge haben die Fallzahlen von Personen mit HBV-Infektion seit dem Jahr 2015 deutlich zugenommen [20].

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis B

Der pU operationalisiert chronische Hepatitis B durch das Vorliegen einer HBV-Last von über 2000 IE/ml bzw. durch erhöhte Serum-ALT-Spiegel. Diese Operationalisierung gilt jedoch für eine Behandlungsbedürftigkeit. Davon abweichend liegt gemäß Leitlinie eine chronische Hepatitis B vor, wenn das HBsAg über 6 Monate nachgewiesen wird. Dies ist im Vorgehen des pU nicht berücksichtigt.

Einerseits ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten zusätzlich zu berücksichtigen sind, die eine chronische HBV-Infektion ohne HBV-Last von über 2000 IE/ml bzw. ohne erhöhte Serum-ALT-Spiegel aufweisen. Andererseits ist unklar, bei wie vielen Patientinnen und Patienten die HBV-Last von über 2000 IE/ml bzw. der erhöhte Serum-ALT-Spiegel bei akuter HBV-Infektion besteht, sodass ein Teil von ihnen mangels chronischer HBV-Infektion und / oder wegen Ausheilung der Infektion auszuschließen ist. Zusätzlich ist fraglich, inwieweit die Anteilswerte, die sich auf Teilnehmerinnen und Teilnehmer des Programms „Check-Up 35+“ in den Jahren 2012 und 2013 in Nordrhein-Westfalen beziehen, auf die Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit HBsAg-Nachweis im Jahr 2025 übertragbar sind (siehe auch Kommentar zu Schritt 1 zur eingeschränkten Aktualität der Daten).

Zu Schritt 3a: HDV-positive Patientinnen und Patienten

In der Querschnittstudie der Publikation von Fischer et al. [7] wurden Begleiterkrankungen, u. a. eine Koinfektion mit HDV, über einen Online-Erfassungsbogen erfasst. Durch diese Erhebungsmethode ist unklar, wie viele HDV-Fälle nicht erfasst wurden – auch da sich zwar 113 Zentren angemeldet hatten, eine aktive Dokumentation jedoch nur von 74 Zentren durchgeführt wurde. Zudem wurde die Art des HDV-Nachweises in der Publikation nicht genannt. Auch ist die Aktualität der Daten (Jahre 2004 bis 2007) eingeschränkt.

Die Studie von Reinheimer et al. [9] ist lokal auf das Universitätsklinikum Frankfurt am Main begrenzt, sodass die Übertragbarkeit auf die Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit chronischer HBV-Infektion in Deutschland unklar ist.

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

Der pU legt für die Anteilswerte 80 % (Untergrenze) und 100 % (Obergrenze) für einen chronischen Verlauf der HDV-Infektion 4 Quellen vor [11-14]. Ihnen ist jedoch nicht zu entnehmen, wie die Anteilswerte hergeleitet wurden und auf welchen Populationen sie basieren. Es wird lediglich angegeben, dass sich die Anteilswerte auf HDV-Superinfektionen beziehen. Die Übertragbarkeit ist daher unklar.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit kompensierter Lebererkrankung

Da die Studie an 1 Zentrum stattfand (Barcelona, Spanien) [11], ist die Übertragbarkeit auf Deutschland unklar. Darüber hinaus bezieht sich der Anteilswert auf eine Studienpopulation mit einem medianen Follow-up von 158 Monaten. Die damit in Verbindung stehende Dauer der Erkrankung – und somit auch der Anteilswert zur kompensierten Lebererkrankung – kann sich zwischen der Studienpopulation und den prävalenten Patientinnen und Patienten mit chronischer HDV-Infektion in Deutschland unterscheiden. Zudem hat der Zeitraum von 1983 bis 2008 eine eingeschränkte Aktualität.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Im 1. Verfahren zu Bulevirtid aus dem Jahr 2021 [21] wurde eine Anzahl von ca. 300 bis 4800 Patientinnen und Patienten in der Fragestellung 1 der GKV-Zielpopulation beschlossen (jetzige Angabe des pU: 143 bis 3161).

Aufgrund der Ordnungsdaten zu Bulevirtid (siehe Bewertung oben zu Fragestellung 1) wird davon ausgegangen, dass die Patientenzahl näher an der damaligen Untergrenze als an der jetzigen Untergrenze des pU liegt, sodass die damalige Untergrenze bevorzugt wird. Aus methodischer Sicht wird als Obergrenze die jetzige bevorzugt, da in ihr – im Gegensatz zur damaligen Obergrenze – auf das Vorliegen einer kompensierten Lebererkrankung eingeschränkt wurde.

Fragestellung 2: Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg mit chronischer HDV-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Fragestellung 2 der GKV-Zielpopulation sind rechnerisch und methodisch nachvollziehbar und in der Größenordnung plausibel.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Im vorherigen Verfahren zu Bulevirtid [22] hat der pU eine Anzahl von 2 Patientinnen und Patienten in der Fragestellung 2 der GKV-Zielpopulation angegeben (jetzige Angabe des pU: 0 bis 2). Die aktuelle Angabe berücksichtigt in der Untergrenze den Abzug einer potenziellen akuten statt chronischen HDV-Infektion bzw. einer ausgeheilten HDV-Infektion sowie die Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit kompensierter Lebererkrankung. Somit ist die nun vom pU angegebene Spanne zu bevorzugen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

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

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 3: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Bulevirtid	erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg mit chronischer HDV-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden, davon	-	-
	Erwachsene (Fragestellung 1)	143–3161	Die Untergrenze ist unterschätzt. Die Obergrenze ist mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe hierfür sind: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Verordnungsdaten zu Bulevirtid, die auf eine höhere Untergrenze hindeuten, ▪ Operationalisierung der chronischen Hepatitis B über das Vorliegen einer HBV-Last von über 2000 IE/ml bzw. eines erhöhten Serum-ALT-Spiegels, ▪ Daten mit eingeschränkter Aktualität, ▪ unklare Übertragbarkeit von Daten einzelner Standorte auf die Gesamtheit der Patientinnen und Patienten, ▪ fehlende Angaben zur Datenbasis für Anteilswerte zum chronischen Verlauf der HDV-Infektion und ▪ unklare Übertragbarkeit des Anteilswerts zu kompensierter Lebererkrankung.
	Kinder und Jugendliche (Fragestellung 2)	0–2	Die Angabe ist in der Größenordnung plausibel.
<p>a. Angaben des pU</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HBV: Hepatitis-B-Virus; HDV: Hepatitis-Delta-Virus; HDV-RNA: Hepatitis-Delta-Virus-Ribonukleinsäure; IE: Internationale Einheiten; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A und 3 B, Abschnitt 3.3)

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

Gemäß der Fachinformation ist Bulevirtid als Monotherapie oder in Kombination mit einem Nukleosid- / Nukleotidanalogen zur Behandlung der HBV-Grundinfektion zu verabreichen, wobei diese gleichzeitig gemäß den aktuellen Behandlungsleitlinien behandelt werden sollte [1]. Der pU liefert in Modul 3 A und 3 B (Abschnitt 3.3) ausschließlich Angaben zu Bulevirtid als Monotherapie.

Der G-BA hat Best supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt.

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der pU gibt an, dass für BSC die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu BSC in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.5.

Es wird davon ausgegangen, dass auch Patientinnen und Patienten der Zielpopulation, die mit Bulevirtid behandelt werden, zusätzlich BSC erhalten und dementsprechend zusätzliche Kosten für BSC anfallen.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen der Fachinformation [1]. Da in dieser keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [1].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Bulevirtid geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2025 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass in Übereinstimmung mit der Fachinformation [1] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei der Behandlung mit Bulevirtid anfallen.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Bulevirtid Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 72 751,07 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, welche für Bulevirtid plausibel sind. Es entstehen weitere Kosten im Fall einer zusätzlichen Behandlung der HBV-Grundinfektion mittels Nukleosid- / Nukleotidanalogen.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 4: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Bulevirtid ^b	erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg mit	72 751,07	0	0	72 751,07	Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.
+ ggf. ^d 1 Nukleosid- / Nukleotid-analogon	chronischer HDV-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden ^c	keine Angabe				-
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Best supportive Care	siehe oben	patienten-individuell unterschiedlich	0	0	patienten-individuell unterschiedlich	Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.
a. Angaben des pU b. Bei einem Vergleich von Bulevirtid gegenüber Best supportive Care allein sind Kosten von Best supportive Care auch für Bulevirtid zusätzlich zu berücksichtigen. c. Die Angaben des pU gelten für die Fragestellung 1 (Erwachsene) sowie für die Fragestellung 2 (Kinder und Jugendliche). d. im Fall einer zusätzlichen Behandlung der HBV-Grundinfektion mittels Nukleosid- / Nukleotidanalogon GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HBV: Hepatitis-B-Virus; HDV: Hepatitis-Delta-Virus; HDV-RNA: Hepatitis-Delta-Virus-Ribonukleinsäure; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU führt aus, dass die in der Fachinformation von Bulevirtid [1] angegebenen Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen berücksichtigt werden müssen. Auf deren Basis erwartet er keine Änderung des Versorgungsanteils. Den Angaben des pU zufolge wird Bulevirtid ausschließlich ambulant eingesetzt.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A und 3 B, Abschnitt 3.6)

Der Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

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

1. Gilead Sciences Ireland. HEPCLUDEX 2 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 11.2024 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review on hepatitis B and C prevalence in the EU/EEA [online]. 2016. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/systematic-review-hepatitis-B-C-prevalence.pdf>.
3. Huetter ML, Fuchs M, Hänle MM et al. Prevalence of Risk Factors for Liver Disease in a Random Population Sample in Southern Germany. Z Gastroenterol 2014; 52(06): 558-563. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1366017>.
4. Poethko-Muller C, Zimmermann R, Hamouda O et al. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland; Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013; 56(5-6): 707-715. <https://doi.org/10.1007/s00103-013-1673-x>.
5. Wolfram I, Petroff D, Batz O et al. Prevalence of elevated ALT values, HBsAg, and anti-HCV in the primary care setting and evaluation of guideline defined hepatitis risk scenarios. J Hepatol 2015; 62(6): 1256-1264. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.01.011>.
6. Cornberg M, Sandmann L, Protzer U 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) [online]. 2021. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011l_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf.
7. Fischer C, Mauss S, Zehnter E et al. Epidemiologie und Klinik von Patienten mit chronischer Hepatitis B (CHB) in Deutschland – Ergebnisse einer bundesweiten Querschnittstudie. Z Gastroenterol Hepatol 2012; 50(1): 22-29.
8. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin (30/2022). Welt-Hepatitis-Tag: Virushepatitis B und D im Jahr 2021. 28. Juli [online]. 2022. URL: https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2022/30_22.pdf?__blob=publicationFile&v=1.
9. Reinheimer C, Doerr HW, Berger A. Hepatitis delta: on soft paws across Germany. Infection 2012; 40(6): 621-625. <https://doi.org/10.1007/s15010-012-0287-9>.

10. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. J Hepatol 2020; 73(3): 523-532.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.008>.
11. Buti M, Homs M, Rodriguez-Frias F et al. Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study. J Viral Hepat 2011; 18(6): 434-442.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2010.01324.x>.
12. Da BL, Heller T, Koh C. Hepatitis D infection: from initial discovery to current investigational therapies. Gastroenterol Rep (Oxf) 2019; 7(4): 231-245.
<https://doi.org/10.1093/gastro/goz023>.
13. Farci P, Niro AG. Current and Future Management of Chronic Hepatitis D. Gastroenterol Hepatol (N Y) 2018; 14(6): 342-351.
14. Wranke A, Serrano BC, Heidrich B et al. Antiviral treatment and liver-related complications in hepatitis delta. Hepatology 2017; 65(2): 414-425.
<https://doi.org/10.1002/hep.28876>.
15. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – KF24Bund. Stand: August [online]. 2024. URL:
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2024Bund_August_2024.pdf.
16. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2023 [online]. 2025 [Zugriff: 30.06.2025]. URL:
<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-basis-2022.html#1343598>.
17. Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0. Abfrage: Gemeldete Fallzahlen (über Gesundheitsamt und Landesstelle): Hepatitis D bei Kindern in den Jahren 2001 bis [online]. 2024 [Zugriff: 30.06.2025]. URL: <https://survstat.rki.de>.
18. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 08.05.2023]. URL:
https://www.statistischebibliothek.de/mir/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft_derivate_00071441/5239003179004.pdf.
19. Wissenschaftliches Institut der AOK. PharMaAnalyst [online]. [Zugriff: 05.11.2025]. URL:
<https://arzneimittel.wido.de/PharMaAnalyst/>.
20. Robert Koch-Institut. Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Virusinfektionen in Deutschland 2024 [online]. 2025 [Zugriff: 05.11.2025]. URL:
https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2025/30_25.pdf?blob=publicationFile&v=4.

21. 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 [online]. 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4709/2021-02-18_AM-RL-XII_Bulevirtid_D-579_BAnz.pdf.

22. Gilead Sciences. Bulevirtid (Hepcludex); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 05.11.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1159/#dossier>.