

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Bulevirtid

Datum der Veröffentlichung: 1. Dezember 2020

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Hintergrund.....	8
1 Fragestellung.....	9
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	10
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	10
2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studien	11
2.3 Endpunkte.....	27
2.3.1 Mortalität.....	29
2.3.2 Morbidität.....	29
2.3.3 Lebensqualität	39
2.3.4 Sicherheit	39
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	41
2.4 Statistische Methoden	43
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	49
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien.....	53
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	53
3.2 Mortalität	62
3.3 Morbidität	63
3.4 Lebensqualität	69
3.5 Sicherheit.....	69
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	82
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Bulevirtid (Hepcludex®).....	82
4.2 Design und Methodik der Studien	82
4.3 Mortalität	86
4.4 Morbidität	86
4.5 Lebensqualität	89
4.6 Sicherheit.....	89
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	94
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	95
Referenzen	98

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	10
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie MYR202	12
Tabelle 3: Charakterisierung der Studie MYR203	16
Tabelle 4: Charakterisierung der Studie MYR201 (HDV).....	22
Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention	26
Tabelle 6: Zusammenfassung der Endpunktbewertung.....	27
Tabelle 7: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie MYR202	41
Tabelle 8: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie MYR203	42
Tabelle 9: Verzerrungspotential der Studien MYR202 und MYR203.....	49
Tabelle 10: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie MYR202	50
Tabelle 11: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie MYR203	51
Tabelle 12: Verzerrungspotential der Studie MYR201 (HDV).....	52
Tabelle 13: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie MYR201 (HDV).....	52
Tabelle 14: Allgemeine Angaben zu den Studien MYR202 und MYR203.....	53
Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie MYR202 (Sicherheitspopulation) und MYR203 (FAS)	56
Tabelle 16: Serologische Tests; Studie MYR202 (Sicherheitspopulation) und MYR203 (FAS).....	58
Tabelle 17: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie MYR202 (Sicherheitspopulation), MYR203 (Sicherheitspopulation)	59
Tabelle 18: Begleitmedikation bei mindestens 10 % in einem der Behandlungsarme in mind. einer Studie; Studie MYR202 Behandlungsphase (Sicherheitspopulation) und MYR203 (Sicherheitspopulation).....	60
Tabelle 19: Patientencharakteristika zur Studie MYR201 (alle randomisierten Patienten).....	61
Tabelle 20: Ergebnisse des virologischen Ansprechens (HDV-RNA-PCR), Studie MYR202 (mITT-Population).....	63
Tabelle 21: Ergebnisse des HDV-RNA-Ansprechens, Studie MYR203 (FAS-Population)	65
Tabelle 22: Ergebnisse des HBV-DNA-Ansprechens, Studie MYR203 (FAS-Population).....	67
Tabelle 23: Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase und der gesamten Studiendauer, Studie MYR202 (Sicherheitspopulation).....	70

Tabelle 24: Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase und der gesamten Studiendauer, Studie MYR203 (Sicherheitspopulation).....	71
Tabelle 25: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ für die Behandlungsphase und die gesamte Studiendauer, Studie MYR202 (Sicherheitspopulation)	72
Tabelle 26: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ für die Behandlungsphase und die gesamte Studiendauer, Studie MYR203 (Sicherheitspopulation)	74
Tabelle 27: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ für die gesamte Studiendauer, Studie MYR201 (HDV) (Sicherheitspopulation).....	78
Tabelle 28: UE Grad ≥ 3 mit Inzidenz $\geq 5\%$ für die Behandlungsphase und gesamte Studiendauer,.....	79
Tabelle 29: Zusammenfassung der Ergebnisse, Studie MYR202 (Sicherheitspopulation)	95
Tabelle 30: Zusammenfassung der Ergebnisse, Studie MYR203 (Sicherheitspopulation)	96

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flow-Chart für die Studie MYR202 [16].....	54
Abbildung 2: Flow-Chart für die Studie MYR203 [16].....	55
Abbildung 3: Absolute Änderung der HDV-RNA (LS Mean) bis Woche 48 gegenüber Baseline in der Studie MYR202 [16]	64
Abbildung 4: Absolute Änderungen (\log_{10}) der HDV-RNA (LS Mean) bis Woche 72 im Vergleich zu Baseline der Studie MYR203 [16].....	66

Abkürzungsverzeichnis

AK	Antikörper
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Asparat-Aminotransferase
BMI	Body Mass Index
CHB	Chronische Hepatitis-B-Infektion
CHD	Chronische Hepatitis-Delta-Infektion
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency
DNA/DNS	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
EOF	Ende des Follow-up
EOT	Ende der Behandlung
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Full analysis set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBeAg	Hepatitis B envelope antigen
HBsAg	Hepatitis B surface antigen (Hepatitis B Oberflächenprotein)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDV	Hepatitis-D-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IWRS	Interaktives Webdialogsystem
LLOD	Lower limit of detection
LLOQ	Lower limit of quantification
Log	Logarithmus
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEF	Missing equals failure
mITT	Modified Intention to treat
MW	Mittelwert
N	Anzahl
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)

Peg-IFN-alfa-2	Pegyliertes Interferon alfa 2
PK	Pharmakokinetik
PT	Preferred Term/s
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled trial/s (randomisierte kontrollierte Studie/n)
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TEAE	Treatment emergent adverse events
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
ULOQ	Upper limit of quantification
VerfO	Verfahrensordnung

Hintergrund

Bulevirtid ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bulevirtid zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Bulevirtid in seiner Sitzung am 24. November 2020 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 31. August 2020 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 01. Dezember 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Bulevirtid (Hepcludex®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Bulevirtid wurde unter „besonderen Bedingungen“ zugelassen und der pharmazeutische Unternehmer muss innerhalb eines festgelegten Zeitrahmens Ergebnisse laufender Studien (MYR204 und MYR301) vorlegen und eine Datenerhebung durch die Teilnahme an einem MYR-HDV-Register durchführen [2]. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

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

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Table 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
<i>Studien zum Wirkstoff</i>				
MYR201 HBV ¹⁽³⁾	Ja	Nein	Nein	Ausschluss von Patienten und Patientinnen mit Hepatitis-D-Co-Infektion
MYR201 HDV ²⁽³⁾	Ja	Nein ⁴⁾	Ja ¹¹⁾	
MYR202 ³⁽⁵⁾	Ja	Ja	Ja	
MYR203 ³⁽⁶⁾	Ja	Ja	Ja	
MYR204 ⁷⁾	Ja ⁸⁾	Nein	Nein	Studie ist noch nicht abgeschlossen. Es liegen derzeit keine Ergebnisse vor.
MYR301 ⁹⁾	Ja ¹⁰⁾	Nein	Nein	Studie ist noch nicht abgeschlossen. Es liegen derzeit keine Ergebnisse vor.

¹⁾ MYR201 (HBV): Abgeschlossene Phase Ib/IIa randomisierte, offene klinische Studie zur Untersuchung von Bulevirtid im Vergleich zu Entecavir bei Personen mit HBeAg-negativer chronischer Hepatitis B.

²⁾ MYR201 (HDV): Abgeschlossene randomisierte, offene, monozentrische Substudie zur Untersuchung einer 24-wöchigen Therapie mit Bulevirtid mit Anschluss einer 48-wöchigen Folgebehandlung mit Peg-IFN-alfa-2a (Arm A) bzw. einer 48-wöchigen Kombinationstherapie von Bulevirtid mit Peg-IFN-alfa-2a für 24 Wochen + 24-wöchigen Nachbehandlung mit Peg-IFN-alfa-2a (Arm B) im Vergleich zur 48-wöchigen Behandlung mit Peg-IFN-alfa-2a (Arm C) bei erwachsenen Personen mit HBeAg-negativer chronischer Hepatitis B, ko-infiziert mit Hepatitis D. Die Studiendauer betrug insgesamt 48 (Arm B und C) bzw. 72 (Arm A) Wochen.

³⁾ Zulassungsbegründende Studie

⁴⁾ Die Studie wurde seitens des pU aufgrund der geringen Fallzahl (N = 8 je Behandlungsgruppe) und des monozentrischen Designs als Substudie ergänzend im Nutzendossier Modul 4 dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

⁵⁾ MYR202: Abgeschlossene multizentrische, offene, randomisierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von drei unterschiedlichen Dosierungen (2 mg/tgl., 5 mg/tgl. und 10 mg/tgl.) Bulevirtid für 24 Wochen in Kombination mit Tenofovir im Vergleich zu einer Tenofovir-Monotherapie zur Unterdrückung der HBV-Replikation bei Personen mit Hepatitis-D-Infektion. Alle Behandlungsgruppen erhielten im Anschluss eine Tenofovir-Monotherapie für 24 Wochen.

⁶⁾ MYR203: Offene, randomisierte, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von drei unterschiedlichen Dosierungen Bulevirtid (2 mg/tgl., 5 mg/tgl. und 10 mg/tgl.) mit Peg-IFN-alfa-2a im Vergleich zu Peg-IFN-alfa-2a oder Tenofovir bei erwachsenen Patienten und Patientinnen mit einer Hepatitis-D- und Hepatitis-B-Ko-Infektion. Die Studie ist in zwei unterschiedliche Phasen gegliedert. Die erste Phase (Behandlungsgruppen A–D) ist abgeschlossen, die zweite Behandlungsphase (Behandlungsgruppen E–F) ist aktuell nicht abgeschlossen. Alle Personen der ersten Phase wurden 48 Wochen behandelt. Im Anschluss erfolgte eine 24-wöchige Nachbeobachtungsphase.

⁷⁾ MYR204: Laufende multizentrische, offene, randomisierte Phase-IIb-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bulevirtid (2 mg/tgl. und 10 mg/tgl.) als Mono- oder Kombinationstherapie mit Peg-IFN-alfa-2a im Vergleich zu Peg-IFN-alfa-2a-Monotherapie bei Personen mit einer chronischen Hepatitis-D-Infektion. Es ist eine Behandlungsdauer zwischen 96–148 Wochen für eine Studienpopulation von 175 Personen vorgesehen. Ergebnisse werden für Februar 2023 erwartet.

⁸⁾ Studienprotokoll MYR204 liegt vor.

⁹⁾ MYR301: Laufende multizentrische, offene, randomisiert kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bulevirtid (2 mg/tgl. und 10 mg/tgl.) bei Personen mit einer chronischen Hepatitis D. Sofern notwendig, kann eine Behandlung der Hepatitis-B-Infektion in allen Behandlungsarmen erfolgen. In Arm A erfolgt nach 48-wöchiger Beobachtungsphase eine 96-wöchige Behandlung mit Bulevirtid 10 mg/tgl. Personen in Arm B erhalten Bulevirtid 2 mg/tgl. für 144 Wochen und Personen in Arm C Bulevirtid 10 mg/tgl. ebenfalls für 144 Wochen. In allen Studienarmen folgt im Anschluss eine Nachbeobachtungsphase von 96 Wochen. Geplant ist, jeweils 50 Personen in einen der drei Behandlungsarme zu randomisieren. Ergebnisse werden für Februar 2025 erwartet.

¹⁰⁾ Studienprotokoll MYR301 liegt vor.

¹¹⁾ Die Studie wird ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

Abkürzungen: HBV: Hepatitis B; HDV: Hepatitis D; HBeAg: Hepatitis B e-Antigen; HBsAg: Hepatitis B surface antigen; Peg-IFN: Peginterferon alfa; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Es werden die Studien MYR202 und MYR203 in der Nutzenbewertung dargestellt. Bulevirtid ist in einer Dosierung von 2 mg/tgl. als Mono- oder Kombinationstherapie mit Nukleos(t)id-Analoga zugelassen. Eine Kombinationstherapie mit Peg-Interferon ist gemäß Zulassung nicht vorgesehen. Aus diesem Grund werden die Behandlungsarme mit Bulevirtid 5 mg/tgl. bzw. 10 mg/tgl. sowie Kombinationstherapien mit Peg-IFN-alfa-2a nicht dargestellt. Als relevant für die Nutzenbewertung werden die Behandlungsarme mit Bulevirtid 2 mg/tgl. mit/ohne Tenofovir gegenüber einer Monotherapie mit Tenofovir (MYR202) bzw. Peg-IFN-alfa-2a (MYR203) angesehen.

Die Studie MYR201 (HDV) ist eine Substudie der Studie MYR201 und wurde vom pU ergänzend im Dossier dargestellt, aber nicht maßgebend zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die Zulassung beruht primär auf den Studien MYR202 und MYR203 [3]. In der Studie MYR201 (HDV) werden im Studienarm A 24 Wochen Bulevirtid 2 mg/tgl., danach 48 Wochen Peg-IFN-alfa-2a-Monotherapie, im Studienarm B eine 24-wöchige Kombinationstherapie von Bulevirtid und Peg-IFN-alfa-2a, im Anschluss 24 Wochen Peg-IFN-alfa-2a-Monotherapie und im Studienarm C 48 Wochen Peg-IFN-alfa-2a-Monotherapie mit anschließender 24-wöchiger Nachbeobachtung in allen Behandlungsarmen untersucht. Es waren im Gegensatz zu den anderen beiden Studien ausschließlich HBeAg-negative Personen eingeschlossen. Die Studie MYR201 (HDV) wird aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmenden in beiden Armen sowie aufgrund der geringeren Behandlungsdauer von 24 Wochen für Bulevirtid im Vergleich zu MYR203 ergänzend zur Studie MYR203 dargestellt. Relevant sind hierfür die Studienarme A und C, Studienarm B entspricht nicht der Fachinformation-konformen Therapie von Bulevirtid.

Zur Nutzenbewertung für Bulevirtid wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Bulevirtid [16,17]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [3]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie MYR202 [11,12,13,18,19]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie MYR203 [5,9,10,14,18]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie MYR201 [6,7,8]

2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studien

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Bulevirtid basieren auf den Zulassungsstudien MYR202 und MYR203. Die Studien und die Intervention werden in den Tabellen 2–3 charakterisiert.

Ergänzend wird die Studie MYR201 ebenfalls in der Nutzenbewertung beschrieben. Es erfolgt eine Beschreibung des Studiendesigns (Tabelle 4).

Studiendesign der Studie MYR202

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie MYR202

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Bei der Studie MYR202 handelt es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von drei Dosierungen Bulevirtid in Kombination mit Tenofovir für 24 Wochen im Vergleich zu einer Tenofovir-Monotherapie zur Unterdrückung der Hepatitis-B-Virus-Replikation bei erwachsenen Patienten und Patientinnen mit chronischer Hepatitis D.</p> <p>120 Personen wurden gemäß Studienbericht im Verhältnis von 1:1:1:1 auf vier Behandlungsarme, stratifiziert nach Leberzirrhose (ja/nein), Land (Deutschland, Russland), Teilnahme an PK-Studie (ja/nein), randomisiert. Gemäß Studienprotokoll und SAP war hingegen nur eine Stratifizierung nach Leberzirrhose (ja/nein) vorgesehen.</p> <p>Die Studienteilnehmenden sollten mindestens 12 Wochen vor Studienbeginn mit einem Nukleotid-/Nukleosid-Analogen behandelt worden sein.</p> <p>Das primäre Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit von Bulevirtid in Kombination mit Tenofovir im Vergleich zu einer Monotherapie mit Tenofovir.</p> <p>Studienphasen</p> <p>Die Studiendauer beträgt bis zu 64 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase (Visite 01: Zwischen -112/-28 bis -1 Tag vor Randomisierung) • Tenofovir-Vorbehandlungsphase (Visite 02 bis 04: Tage -84 bis -1 vor Randomisierung)¹⁾ • Randomisierungsvisite (Baseline) (Visite 1, Tag 1) • Behandlungsphase (Visite 1–9: Wochen 1–24) • Nachbeobachtungsphase (Visite FU01–FU05: Wochen 25–48) <p>Die Studie ist abgeschlossen.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwischen 18 und 65 Jahren alt zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung • Serum-HBsAg-positiv für mindestens 6 Monate vor dem Screening • Serum-Anti-HDV-Antikörper-positiv für mindestens 6 Monate vor dem Screening • Positives PCR-Ergebnis für Serum-HDV-RNA zum Screening • Patient oder Patientin mit Leberzirrhose, unabhängig einer vorherigen Interferonbehandlung (Einschluss von Personen mit Leberzirrhose möglich, sofern eine Interimsauswertung eine positive Sicherheitsbeurteilung ergab. Der Sponsor informierte die Zentren über das Ergebnis der Auswertung und die Erlaubnis zum Einschluss von Patienten und Patientinnen mit Leberzirrhose [Deutschland-spezifisches Protokoll]) • Patient oder Patientin ohne Leberzirrhose, bei denen eine vorherige Interferonbehandlung versagte oder für die gemäß des Prüfpersonals eine Kontraindikation besteht (inklusive Vorgeschichte von Interferonunverträglichkeit) (Aufnahme nur möglich, sofern letzte Interferondosis mindestens 30 Tage vor Studienbeginn zurücklag) • ALT-Spiegel > 1 × ULN, aber niedriger als 10 × ULN • Vorherige Behandlung mit einem Nukleotid-/Nukleosid-Analogen innerhalb der letzten 12 Wochen vor dem geplanten Beginn der Studienbehandlung oder Bereitschaft des Patienten / der Patientin, Tenofovir für mindestens 12 Wochen vor dem geplanten Start der Studienbehandlung einzunehmen.

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Child-Pugh-Score B–C oder über 6 Punkte • HCV- oder HIV-Koinfektion. Patienten und Patientinnen mit Anti-HCV-Antikörpern konnten bei negativem HCV-RNA-Test zum Screening eingeschlossen werden. • Kreatinin-Clearance < 60 mL/min • Gesamtbilirubin \geq 2 mg/dL. Patienten und Patientinnen mit erhöhten Gesamtbilirubinkonzentrationen konnten nach Rücksprache mit dem klinischen Monitor der Studie eingeschlossen werden, wenn eine solche Erhöhung eindeutig dem Gilbert-Syndrom zugeordnet werden konnte, das mit einer leichten Hyperbilirubinämie verbunden ist. • Vorheriges oder zum Zeitpunkt des Einschlusses bestehendes malignes Neoplasma, einschließlich des hepatischen Karzinoms • Systemische Störungen des Bindegewebes • Herzinsuffizienz der New-York-Heart-Association-(NYHA)-Klasse III–IV • Patienten und Patientinnen mit unkontrollierter arterieller Hypertonie (Blutdruck > 150/100 mmHg, trotz antihypertensiver Behandlung) innerhalb von drei Monaten vor Beginn der klinischen Phase der Studie • Vorherige oder instabile begleitende Erkrankungen oder Zustände, die nach Meinung des ärztlichen Prüfpersonals den Einschluss der Person in die Studie verhindern • Patienten und Patientinnen mit psychischen Störungen oder sozialen Umständen, die sie am Befolgen der Protokollanforderungen hindern • Zum Zeitpunkt der Studie bestehende oder vorherige dekompensierte Lebererkrankung, einschließlich Koagulopathie, Hyperbilirubinämie, hepatische Enzephalopathie, Hypoalbuminämie, Aszites und Blutungen der Ösophagusvarizen • Patienten und Patientinnen mit einer Vorgeschichte von Pankreatitis oder Insuffizienz der Pankreas (Deutschland-spezifisches Protokoll) • Weiße Blutzellen (WBC) < 3.000 Zellen/mm³ • Neutrophile < 1.500 Zellen/mm³ • Thrombozyten < 60.000 Zellen/mm³ • Nachweis der Einnahme verbotener psychotroper Mittel zum Screening • Interferon-Therapie innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening • Organtransplantation • Aktueller Alkoholmissbrauch oder Alkoholmissbrauch innerhalb von 6 Monaten vor dem Einschluss in diese Studie • Vorgeschichte einer Erkrankung, die die regelmäßige Anwendung systemischer Glukokortikoide erfordert
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Zuteilung im Verhältnis 1:1:1:1 in vier Behandlungsgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe A (N = 30): Bulevirtid 2 mg/Tag subkutan + Tenofovir²⁾ für 24 Wochen (Behandlungsphase) und im Anschluss Tenofovir²⁾ für 24 Wochen (Nachbeobachtungsphase) • Gruppe B (N = 30): Bulevirtid 5 mg/Tag subkutan + Tenofovir²⁾ für 24 Wochen (Behandlungsphase) und im Anschluss Tenofovir²⁾ für 24 Wochen (Nachbeobachtungsphase) (nicht für die Nutzenbewertung relevant) • Gruppe C (N = 30): Bulevirtid 10 mg/Tag subkutan + Tenofovir²⁾ für 24 Wochen (Behandlungsphase) und im Anschluss Tenofovir²⁾ für 24 Wochen (Nachbeobachtungsphase) (nicht für die Nutzenbewertung relevant) • Gruppe D (N = 30): Behandlung mit Tenofovir²⁾ für 48 Wochen

Charakteristikum	Beschreibung
Ort und Zeitraum der Durchführung	<ul style="list-style-type: none"> • Erste Visite der/s ersten Patientin/Patienten: 16.02.2016 • Letzte Visite der/s letzten Patientin/Patienten: 31.01.2018 • Studienzentren: 4 in Deutschland und 12 in Russland • Datenschnitt Woche 24: keine Angaben • Datenschnitt Woche 48: keine Angaben • Studienbericht V1.0: 10. September 2019 • Studienbericht Amendment: geplant Oktober–November 2020
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • HDV-RNA-Ansprechen: negatives HDV-RNA-Testergebnis oder Reduktion um $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufrechterhaltung des HDV-RNA-Ansprechens 24 Wochen nach der Behandlung (von Woche 24 bis Woche 48) • Kombiniertes Behandlungsansprechen, definiert als HDV-RNA-Ansprechen (HDV-RNA-Negativität oder Reduktion $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL) und normale ALT-Konzentrationen zu Behandlungswoche 24 und Woche 48⁵⁾ • Veränderung der ALT-Werte zu Woche 24 und Woche 48 gegenüber Baseline • Veränderung des Hepatitis-B-Oberflächenantigens (HBsAg) (definiert als Verringerung des HBsAg-Spiegels, HBsAg-Serokonversion zu Anti-HBsAg zu Woche 24 und Woche 48 gegenüber Baseline⁴⁾) • Veränderung der Hepatitis-B-Virus-DNA-Konzentration zu Woche 24 und Woche 48 gegenüber Baseline • Abwesenheit von Fibroseprogression basierend auf transienster Elastometrie (Fibroscan) zu Woche 24 gegenüber Baseline (Deutschland-spezifisches Protokoll) • Verbesserung der histologischen Befunde (Verringerung der nekrotischen Entzündung, Abwesenheit von Fibroseprogression, etc.) anhand von Leberbiopsie-Ergebnissen der Studie oder Abwesenheit einer Fibroseprogression anhand von Befunden der transienten Elastometrie (Fibroscan) zu Woche 24 gegenüber Baseline (Russland-spezifisches Protokoll) • Veränderungen (keine Erhöhung) der Konzentrationen von Fibrosemarkern: Serum-Alpha-2-Makroglobulin zu Woche 24 und Woche 48 im Vergleich zu Baseline <p><u>Im SAP post hoc ergänzte sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HDV-RNA-Konzentration zu Woche 24 und 48 im Vergleich zu Baseline • Kombiniertes Behandlungsansprechen, definiert als HDV-RNA-Ansprechen und normale ALT-Konzentrationen zu Woche 48 <p><u>Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Körperliche Untersuchung • Vitalparameter • 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) • Laborparameter (Hämatologie, Koagulationspanel, Blutchemie, Urinanalyse, Gallensäurekonzentration im Blut) • Entwicklung von Anti-Bulevirtid-Antikörpern <p>Diverse pharmakokinetische Endpunkte</p>

Charakteristikum	Beschreibung
Subgruppenanalysen	<ul style="list-style-type: none"> • Personen mit/ohne Leberzirrhose zu Baseline (für virologische Endpunkte) • Personen mit normalen/anormalen ALT-Spiegeln zu Baseline (für Endpunkt biochemisches Ansprechen) • Personen, die mindestens eine Visite zur Nachbeobachtung besuchten (für Sicherheitsendpunkte) • Personen, die zum Screening HBeAg-positiv getestet wurden (für Endpunkt HBeAg) • Auswertung für Teilnehmende, die nicht an der PK-Substudie teilgenommen haben (post hoc für die Zulassungsbehörde)

¹⁾ Tenofovir-Vorbehandlungsphase (Visite 02 bis 04: Tage -84 bis -1): Alle Personen, die die Ein-/Ausschlusskriterien erfüllten und vor Einnahme der Studienmedikation nicht mit einem Nukleosid/Nukleotid-Analogon für mindestens 12 Wochen behandelt wurden, erhielten Tenofovir über 12 Wochen vor Randomisierung.

²⁾ Tenofovir disoproxil 245 mg, äquivalent zu Tenofovir disoproxil fumarat 300 mg einmal täglich

³⁾ Woche 48 im SAP ergänzt

⁴⁾ Antikörperbildung aus der Auswertung im SAP rausgenommen

⁵⁾ Nach Finalisierung des SAP wurde entschieden, die Subgruppenanalyse für den Endpunkt kombiniertes Ansprechen nicht durchzuführen.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; HBV: Hepatitis B; HCV: Hepatitis C; HDV: Hepatitis D; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HBeAg: Hepatitis B envelope antigen; HBsAg: Hepatitis B surface antigen; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; Peg-IFN-alfa-2a: Pegyliertes Interferon alfa 2a; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RNA: Ribonukleinsäure; SAP: Statistischer Analyseplan

Protokolländerungen der Studie MYR202

Deutschland-spezifisches Protokoll

Für das Deutschland betreffende Studienprotokoll existieren insgesamt 3 Protokollversionen. Version 2.0 (05. April 2015) wurde als erstes Protokoll zur Rekrutierung in deutschen Studienzentren verwendet. Der Einschluss des/r ersten Patienten/Patientin erfolgte am 16. Februar 2016.

Relevante Protokolländerungen von Version 2.0 zu 3.0 (25.12.2017) (Deutschland)

- Durchführung des Reviews der Patiententagebücher korrigiert.
- Vereinheitlichung der Registrierung unerwünschter Ereignisse innerhalb des Protokolls.
- Beschreibung der Schwere von unerwünschten Ereignissen korrigiert.
- Beschreibung der Überwachung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse hinzugefügt.
- Auswertung zu Antikörpern gegen HBsAg aufgenommen. Begründung: Fehlerkorrektur, Analyse analog zu einem anderen sekundären Endpunkt.
- Ein isolierter Anstieg der Gallensäurekonzentration ohne klinische Signifikanz sollte nicht als unerwünschtes Ereignis klassifiziert werden.

Russland-spezifisches Protokoll

Für das Russland betreffende Studienprotokoll existieren insgesamt 7 Versionen. Protokollversion 4.0 ist noch vor Einschluss des ersten Patienten bzw. der ersten Patientin erstellt worden (16. Februar 2016).

Relevante Protokolländerungen von Version 4.0 zu 5.0 (16.02.2016)

- Hinzufügung der PK-Substudie zur Untersuchung der systemischen metabolischen Aktivität von CYP3A unter Einnahme von Midazolam. Begründung: Ermöglichung einer genauen Untersuchung der Pharmakokinetik von Bulevirtid.

Relevante Protokolländerungen von Version 5.0 zu 5.1. (12.05.2016)

- Keine

Relevante Protokolländerung 5.1 zu 6.0 (22.12.2016)

- Ein isolierter Anstieg der Gallensäurespiegel ohne klinische Signifikanz sollte nicht als unerwünschtes Ereignis klassifiziert werden.

Relevante Protokolländerungen 6.0 zu 7.0 (28.09.2017)

- Ablauf des Tagebuchreviews korrigiert.
- Auswertung zu Antikörpern gegen HBsAg aufgenommen. Begründung: Fehlerkorrektur, Analyse analog zu einem anderen sekundären Endpunkt.
- Klarstellung, dass Patienten/Patientinnen während der PK-Substudie stationär aufzunehmen sind.
- Zusätzliche Informationen zu den Verfahren der transienten Elastometrie und Leberbiopsie.
- Möglichkeit neuer Analysen von Parametern im Zusammenhang mit dem Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel.
- Beschreibung der Schwere von unerwünschten Ereignissen korrigiert.
- Beschreibung der Überwachung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse hinzugefügt.

Studiendesign der Studie MYR203
Tabelle 3: Charakterisierung der Studie MYR203

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Multizentrische, offene, randomisierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bulevirtid-Monotherapie oder in Kombination mit Peginterferon-alfa-2a bzw. Tenofovir im Vergleich zu Peginterferon-alfa-2a-Monotherapie bei erwachsenen Patienten und Patientinnen mit einer chronischen Hepatitis-B/Hepatitis-D-Koinfektion.</p> <p>Die Studie gliedert sich in zwei Phasen. Die erste Phase umfasste die Behandlungsgruppen A–D und die zweite Phase die Behandlungsgruppen E–F. 90 Personen wurden in einem Verhältnis von 1:1:1:1:1 in die Behandlungsarme randomisiert. Für die Behandlungsphasen wurden jeweils separate Randomisierungslisten erstellt.</p> <p>Das primäre Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit von Bulevirtid als Mono- und Kombinationstherapie mit Peg-IFN-alfa-2a und Tenofovir im Vergleich zur Monotherapie mit Peg-IFN-alfa-2a, auf der Grundlage des Erreichens einer nicht mehr detektierbaren Virenlast (HDV-RNA) am Ende der Nachbeobachtungszeit zu Woche 72 (24 Wochen nach Behandlungsende).</p> <p>Studienphasen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase (Tag -28 bis -1 vor Randomisierung) • Baseline (Tag 1: Randomisierung)

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsphase (Woche 1 bis 48) • Nachbeobachtungsphase (Woche 49 bis 72) <p>Die Behandlungsarme A–D der ersten Phase haben die Studie abgeschlossen. Die Fertigstellung des Studienbericht für die Behandlungsarme E–F ist für Oktober–November 2020 vorgesehen.</p>
Population	<p>Relevante Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weibliche und männliche Personen im Alter von 18 bis 65 Jahren • Chronische Hepatitis B (HBeAg-positiv oder -negativ) und HBsAg-positiv für mindestens 6 Monate vor der Screening-Visite • Positiver Nachweis von Anti-HDV-Antikörpern für mindestens 6 Monate vor dem Screening • HDV-RNA-PCR-positiv zum Screening • ALT-Wert bei $\geq 1 \times$ ULN und $< 10 \times$ ULN <p>Relevante Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unverträglichkeit oder Hypersensitivität gegenüber Alpha-Interferonen, aus E. coli hergestellter genetisch veränderter Medikation, Polyethylenglykol oder anderen Bestandteilen von Peg-IFN-alfa-2a • Vorbehandlung mit Bulevirtid (vorherige Behandlung mit Interferonen war erlaubt) • Antivirale Therapie einer chronischen Hepatitis B mit Hepatitis-D-Präparaten während der vorherigen 6 Monate • Therapie mit Anti-Tumor-Präparaten (inklusive Strahlentherapie) oder immunmodulatorischen Präparaten (inklusive systemischen Glukokortikoiden) während der vorherigen 6 Monate • Ergebnisse der Laboruntersuchungen zum Screening: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hämoglobin-Wert < 100 g/l ○ Leukozyten $< 3.000/\mu\text{l}$ ○ Neutrophile $< 1.500/\mu\text{l}$ ○ Thrombozyten $< 90.000/\mu\text{l}$ ○ Serumkreatinin $> 1,5 \times$ ULN • Gesamtbilirubin $> 34,2 \mu\text{mol/l}$. Patienten und Patientinnen mit erhöhter Gesamtbilirubinkonzentration konnten nach Rücksprache mit dem klinischen Monitor der Studie eingeschlossen werden, wenn eine solche Erhöhung eindeutig dem Gilbert-Syndrom zugeordnet werden kann. • Vorhergehende oder bestehende dekompensierte Lebererkrankung, einschließlich Blutgerinnungsstörung, Hyperbilirubinämie, hepatische Enzephalopathie, Hypoalbuminämie, Aszites und hämorrhagische Ösophagusvarizen; Child-Pugh-Score B–C oder ≥ 6 Punkte • Koinfektion mit Hepatitis-C-Virus oder HIV (Personen mit Nachweis von Anti-HCV-Antikörpern zum Screening, aber Abwesenheit von HCV-RNA durften an der Studie teilnehmen) • Hepatozelluläres Karzinom • Anzeichen einer medikamenten- oder alkoholassozierten Leberfunktionsstörung oder anderer mit chronischer Lebererkrankung assoziierter Erkrankungen (beispielsweise Autoimmunhepatitis, Hämochromatose, Thalassämie, Alkoholhepatitis, toxische Hepatitis) • Leberbiopsie als Kontraindikation • Onkologische Begleiterkrankungen (aktiver Krebs oder Verdacht auf Krebs; Rezidivrisiko von in der medizinischen Vorgeschichte beobachteten onkologischen Erkrankungen)

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere dekompensierte kardiovaskuläre Erkrankungen, einschließlich instabiler oder schlecht kontrollierbarer innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening • Vorgeschichte einer schlecht kontrollierten Schilddrüsenerkrankung oder klinisch signifikante Ausprägung einer Fehlfunktion der Schilddrüse zum Screening • Vorgeschichte oder zum Screening vorherrschende schwere Niereninsuffizienz oder signifikante Nierenfunktionsstörung • Vorgeschichte oder zum Screening vorherrschende chronische Lungenerkrankung mit funktionellen Einschränkungen • Vorgeschichte oder zum Screening vorherrschende schwere Retinopathie, schwere ophthalmologische Erkrankungen aufgrund von Diabetes mellitus oder idiopathischer Hypertonie • Vorgeschichte oder zum Screening vorherrschende signifikante psychische Störungen (z. B. schwere Depression, Suizidversuche, schwere Neurose oder kognitive Störungen) • Vorgeschichte oder zum Screening vorherrschende hormonelle Störungen (Hypoglykämie, Hyperglykämie, Diabetes mellitus), die nicht ausreichend korrigiert werden konnten zum Zeitpunkt des Screenings • Vorgeschichte einer viszeralen Organtransplantation • Anzeichen einer Drogen- und/oder Alkoholabhängigkeit (80 g Alkohol/Tag bei Männern oder 40 g Alkohol/Tag bei Frauen) innerhalb eines Jahres vor Screening • Vorgeschichte einer immunologischen Störung (z. B. idiopathische thrombozytopenische Purpura, Lupus erythematosus, Scleroderma, schwere Psoriasis, rheumatoide Arthritis) • Notwendigkeit der begleitenden Einnahme von Glukokortikoiden oder myelotoxischen Mitteln
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Arm A (N = 15): Peg-IFN-alfa-2a¹⁾ 180 µg für 48 Wochen, danach 24-wöchige Nachbeobachtungsphase (ohne Folgetherapie) • Arm B (N = 15): Bulevirtid 2 mg + Peg-IFN-alfa-2a¹⁾ 180 µg für 48 Wochen, danach 24-wöchige Nachbeobachtungsphase (ohne Folgetherapie) (für Nutzenbewertung nicht relevant) • Arm C (N = 15): Bulevirtid 5 mg + Peg-IFN-alfa-2a¹⁾ 180 µg für 48 Wochen, danach 24-wöchige Nachbeobachtungsphase (ohne Folgetherapie) (für Nutzenbewertung nicht relevant) • Arm D (N = 15): Bulevirtid 2 mg für 48 Wochen, danach 24-wöchige Nachbeobachtungsphase (ohne Folgetherapie) • Arm E (N = 15): Bulevirtid 10 mg + Peg-IFN-alfa-2a 180 µg für 48 Wochen, danach 24-wöchige Nachbeobachtungsphase • Arm F (N = 15): Bulevirtid 10 mg + Tenofovir für 48 Wochen, danach 24 Wochen Nachbeobachtungsphase (mit Tenofovir als Folgetherapie)
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Studien-Phase 1 (Arm A–D)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste/r Patient/in, erste Visite: 29.06.2016 • Erste Randomisierung eines Teilnehmenden: 28.07.2016 • Letzte Visite des/der letzten Patienten/in: 29.05.2018 <p>7 aktive Studienzentren in Russland Datenschnitt: unklar</p> <p>Studien-Phase 2 (Behandlungsarm E–F):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste/r Patient/in, erste Visite: k. A. • Letzte Visite des/der letzten Patienten/in: k. A. <p>Studienbericht V.1.0 vom 11.09.2019 (Ergebnisse zu Behandlungsarmen A–D)</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	Studienbericht mit Ergebnissen zu den Behandlungsarmen E–F im Oktober–November 2020 erwartet
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Personen mit negativem HDV-RNA-PCR-Testergebnis (HDV-RNA-Negativität unter der Nachweisgrenze von < 10 IU/ml) zu Woche 72 (Ende der Nachbeobachtungsphase) <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • HDV-RNA-negativ (unter der Nachweisgrenze von < 10 IU/mL PCR) zu Woche 24 und 48 • ALT-Normalisierung zu Woche 24, 48 und 72 • Kombiniertes Behandlungsansprechen (HDV-RNA-negativ und ALT-Normalisierung) zu Woche 24, 48 und 72 • HBsAg-Ansprechen (HBsAg-Negativität oder Verringerung um > 1 log₁₀ IU/mL) zu Woche 24, 48 und 72 • HBsAg-Negativität mit Auftreten von Anti-HBsAg-Antikörpern zu Woche 48 und 72 • HBsAg-Negativität ohne Auftreten von Anti-HBsAg-Antikörpern zu Woche 48 und 72 • HBV-DNA negativ (unter der Nachweisgrenze von < 10 IU/mL in der PCR) zu Woche 24, 48 und 72 • Ausmaß der Leberfibrose basierend auf den Ergebnissen der transienten Elastometrie der Leber zu Woche 48 und 72 • Veränderung der Ergebnisse der Leberbiopsie vor und nach der Behandlung • HBV- und HDV-Genotypisierung, Resistenz-Assay und Untersuchung des NTCP-Polymorphismus als Teil der Wirksamkeit <p>Post hoc definiert</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adjustiertes HDV-RNA-Ansprechen (> 2 log₁₀ HDV-RNA-Verringerung oder HDV-RNA-Negativierung) zu Woche 24, 48 und 72 • Adjustiertes kombiniertes Ansprechen ([> 2 log₁₀ HDV-RNA-Verringerung oder HDV-RNA-Negativierung] und ALT-Normalisierung) zu Woche 24, 48 und 72 <p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • (Schwere und nicht schwere) unerwünschte Ereignisse • Körperliche Untersuchung • Ophthalmologische Untersuchung • Vitalparameter • 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) • Laboruntersuchungen: Hämatologie, Chemie des Blutes, Koagulogramm, Urinanalyse, Gesamtgallensäuren, Bluttest für Thyreoid-stimulierendes Hormon (TSH) und Thyroxin (T4) <p>Pharmakokinetik</p> <p>Immunogenität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Detektion von Antikörpern gegenüber Bulevirtid (nur Arm B–F)
Subgruppenanalysen	<ul style="list-style-type: none"> • ALT-Normalisierung für Personen mit anormalen ALT-Werten zu Baseline • Post hoc für die EMA erfasst: ADA-positive und -negative Personen

¹⁾ Peg-IFN-alfa-2a subkutane Injektion von 180 µg einmal wöchentlich.

Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; HBV: Hepatitis B; HCV: Hepatitis C; HDV: Hepatitis D; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HBeAg: Hepatitis B envelope antigen; HBsAg: Hepatitis B surface antigen; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RNA: Ribonukleinsäure

Protokolländerungen der Studie MYR203

Es existieren insgesamt 6 Protokollversionen für die Studienzentren in Russland. Die erste Studiervisite fand am 29. Juni 2016 statt. Es werden relevante Protokolländerungen ab Protokollversion V2.0, der letzten Protokollversion vor Einschluss des/r ersten Patienten/in, dargestellt:

Relevante Protokolländerungen von Version 2.0 zu Version 3.0 (20. Mai 2016)

- Abschnitt „Wirksamkeitskriterien“ in der Zusammenfassung und Abschnitt „Wirksamkeitsanalyse“ aktualisiert: Untersuchung des Schweregrads der Leberfibrose auf Grundlage der Ergebnisse der transienten Elastometrie zu Woche 48 und 72 sowie die Verbesserung der histologischen Muster (Reduktion einer Nekroinflammation, Abwesenheit einer Fibroseprogression etc.) auf Grundlage der Leberbiopsie zu Woche 48.
- Klarstellung, dass Anti-HBsAg-Antikörpertests in lokalen Laboren zum Screening durchzuführen sind.
- Informationen zu Anti-HBsAg-Antikörpertests zu Woche 48 und 72 aktualisiert: Am Ende der Studie soll die Bestimmung von Anti-HBsAg-Antikörpern in einem zentralen virologischen Labor durch geeignete archivierte Proben (zur HBsAg-Quantifizierung) bei Teilnehmenden, die zu Woche 48/72 ein negatives Ergebnis bei der HBsAg-Quantifizierung hatten, durchgeführt werden.
- Randomisierung wurde für die an der PK-Substudie teilnehmenden und die nicht an der Studie teilnehmenden Personen zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt: Für Teilnehmende der PK-Substudie (20 Personen in Gruppe B und C) soll die Randomisierung zwischen Tag -3 und -1 durchgeführt werden, um die für die Durchführung benötigte Hospitalisierung vor dem ersten Behandlungstag zu ermöglichen. Für alle anderen Teilnehmenden soll die Randomisierung an Tag 1 durchgeführt werden.
- Änderung des erlaubten Zeitintervalls für Wiederholung der Leberbiopsie zu ± 7 Tage zum Zeitpunkt der Visite zum Behandlungsende
- Aktualisierung der Maßnahmen beim Versäumnis der Einnahme einer Dosis von Bulevirtid
- Abschnitt „Leberbiopsie“ aktualisiert: Die Leberbiopsie kann direkt im Studienzentrum oder in einem anderen qualifizierten medizinischen Zentrum durchgeführt werden, sofern diese nach medizinischem Standard durchgeführt wird.
- Zwei Absätze aus dem Abschnitt „Untersuchung der Sicherheit“ entfernt:
 - Bei Vorliegen von Abweichungen zur Screeningvisite, bei denen es sich nicht um eine Verschlechterung handelt, werden diese als nicht-klinisch-relevante Abweichungen dokumentiert.
 - Unabhängig des Zusammenhangs zwischen UE und nicht-klinisch-relevanten Abweichungen sollen alle detektierten Abweichungen analysiert und im Studienbericht berichtet werden.
- Messung der folgenden Parameter wurde entfernt: Herzfrequenz; PR-, PQ-, OT-Intervalle; QRS-Komplex; korrigiertes OT-Intervall (QTc)

Relevante Protokolländerungen von Version 3.0 zu Version 4.0 (19. Januar 2018)

- Anzahl der zu screenenden Personen um zehn Personen erhöht; Anzahl zu randomisierender Personen um 30 Personen erhöht, da zwei neue Behandlungsgruppen hinzugefügt wurden:
 - Arm E (N = 15): Bulevirtid 10 mg (10 mg einmal täglich) mit HBV-Begleittherapie Peg-IFN-alfa-2a 180 µg für 48 Wochen
 - Arm F (N = 15): Bulevirtid 10 mg (5 mg zweimal täglich) mit HBV-Begleittherapie Tenofovir für 48 Wochen
 - Beschreibung der PK-Substudie für Arm F hinzugefügt.
- Abschnitte zur Randomisierung und zum Screening-Zeitraum aktualisiert:
 - Randomisierung kann an Tag 1 durchgeführt werden
 - Stratifizierung nach Leberzirrhose entfernt
 - Der zweite Teil der PK-Substudie (Behandlungsarm B, C, F) kann mit einem Tag Abweichung (an den Tagen 15–16) durchgeführt werden.

Begründung der Änderung: Entscheidung, 30 zusätzliche Personen in zwei neue Behandlungsgruppen zu rekrutieren. Klarstellungen: Neue Ergebnisse verfügbar.
- Abschnitt „Verabreichungsweg, Dosierung, Dosierungsregime“ aktualisiert. Neuer Abschnitt zu Tenofovir hinzugefügt.

Begründung: Korrektur der Anforderungen an die Compliance mit Intervallen zwischen Injektionen. Neue Behandlung hinzugefügt.
- Informationen zur Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung sollten über einen Zeitraum von sechs vorherigen Monaten dokumentiert werden.
- Aktualisierungen des Abschnitts zur Untersuchung der Wirksamkeit:
 - Leberbiopsien: Für Teilnehmende der Behandlungsarme A, B, C, E wurde entschieden, die Biopsie auf das Ende der Behandlung zu verlegen (Woche 72).

Begründung: Klarstellungen. Zur Vermeidung fehlender Daten, falls der Eingriff aufgrund von Peg-IFN-alfa-2α-bedingten unerwünschten Ereignissen nicht durchgeführt werden kann.
- Aktualisierung des Abschnitts zu statistischen Überlegungen: keine Information zu den Änderungen im Studienbericht identifiziert.

Relevante Protokolländerungen von Version 4.0 zu Version 5.0 (21. Mai 2018)

- Erhöhung der Anzahl zu screenender Personen von 110 auf 123
- Alpha-Fetoprotein-Test im Blut, TSH- und T4-Bluttest, Hämatologie, Blutchemie und Urinanalyse in die Liste der in Zentrallaboren durchgeführten Prozeduren aufgenommen.
- Abschnitt „Randomisierung“ aktualisiert:
 - Randomisierung sollte nur nach Erlaubnis des Sponsors auf Grundlage des „Formulars zur Erfassung der Ein-/Ausschlusskriterien“, unterzeichnet durch den Prüfarzt bzw. die Prüfarztin sowie durch die Bestätigung, dass die Kriterien erfüllt sind, implementiert werden. Das Formular sollte nicht später als 3 Tage vor dem Randomisierungsdatum an den Monitor und Sponsor der Studie geschickt werden. Eine unterzeichnete Erlaubnis des Sponsors zur Randomisierung muss vorliegen.

- Abschnitt „Screening-Zeitraum“ aktualisiert: Klarstellung, dass die Screeningphase weniger als 28 Tage dauern kann.
- Abschnitt zur Behandlungsphase aktualisiert:
 - Randomisierung musste implementiert werden nach Genehmigung über die Eignung zur Teilnahme an der Studie anhand der Selektionskriterien zwischen Tag -3 und -1 vor Randomisierung.
 - Urinanalysen sollten in einem Zentrallabor durchgeführt werden.
 - Prozeduren an den Tagen 2 und 15 für an der PK-Substudie teilnehmende Personen werden im Krankenhaus durchgeführt (Tagesaufenthalt oder für 24 Stunden).
- Abschnitt „Serologischer Test Assay“ aktualisiert: Anti-HBeAg-Antikörpertest hinzugefügt
Begründung: Korrekturen wurden durchgeführt, um Fehler und Missverständnisse auszuräumen.

Relevante Protokolländerungen von Version 5.0 zu Version 6.0 (21. Januar 2019)

- Informationen bezüglich der Interimsdatenanalyse aktualisiert:
 - Die Interimsanalyse sollte durchgeführt werden, sobald die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten verfügbar sind nach Ende der Nachbeobachtungsphase der Behandlungsarme A–D.
 - Eine zweite Interimsanalyse war nach 24-wöchiger Behandlung zur Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlungsarme E–F vorgesehen. Eine Adjustierung des Signifikanzniveaus war nicht vorgesehen, da es sich um sekundäre Wirksamkeitsendpunkte handle und die Studie explorativ sei.
 - Ein Abbruch der Studie in Abhängigkeit der Ergebnisse der Interimsanalyse war nicht vorgesehen.
- Abschnitt zu „Nicht zulässige begleitende Behandlungen“ aktualisiert:
 - Zur Behandlung von Erkältungen konnten „andere antiretrovirale Therapien“ eingesetzt werden.
 - Zur Behandlung von Erkältungen erlaubte sowie Hämatopoese-stimulierende Wirkstoffe nur während Interferontherapie als „andere immunmodulatorische Behandlung“ einsetzbar.

Studiendesign der Studie MYR201 (HDV)

Tabelle 4: Charakterisierung der Studie MYR201 (HDV)

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Randomisierte, offene, monozentrische Phase-Ib/II-Substudie zur Untersuchung von Bulevirtid mit/ohne Peg-IFN-alfa-2a im Vergleich zu Peg-IFN-alfa-2a bei erwachsenen Personen mit HBeAg-negativer chronischer Hepatitis B, ko-infiziert mit Hepatitis D. Es sollten 24 Personen in einem Verhältnis von 1:1:1 in drei Behandlungsarme randomisiert werden.</p> <p>Das primäre Studienziel war der Vergleich der therapeutischen Wirksamkeit von Bulevirtid bei Personen mit chronischer Hepatitis-D-Erkrankung entweder als Vorbehandlung oder in Kombination mit Peg-IFN-alfa-2a auf Grundlage einer HBsAg-Reduktion im Vergleich zu Baseline.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Behandlungsphasen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase (Tage: -28 bis -1 vor Randomisierung) • Baseline-Visite (Randomisierung: Tag 0) • Behandlungsphase (Arm A: 72 Wochen, Arm B und C: 48 Wochen) • Nachbeobachtungsphase (24 Wochen) <p>Die Studie ist abgeschlossen.</p>
<p>Population</p>	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zum Zeitpunkt der schriftlichen informierten Einwilligung zur Studienteilnahme zwischen 18 und 65 Jahren alt • Chronische Hepatitis B, definiert durch das Vorhandensein von HBsAg für mindestens 6 Monate vor dem Screening-Zeitraum. Koinfektion mit dem Hepatitis-Delta-Virus; definiert als Anti-HDV-Antikörper-positiv für mindestens 3 Monate und HDV-RNA-PCR-positiv innerhalb des Screening-Zeitraums • Leberbiopsie innerhalb eines Jahres vor dem Screening oder während des Screening-Zeitraums durchgeführt • Alanin-Aminotransferase (ALT) $\geq 1,5 \times$ ULN und $\leq 6 \times$ ULN. Personen mit ALT-Spiegeln $\geq 6 \times$ ULN konnten nach Rücksprache mit dem Sponsor teilnahmeberechtigt sein, wenn keine anderen Anzeichen für Leberdekompensation vorhanden waren. Wenn der ALT-Spiegel während des Screening-Zeitraums $\geq 1 \times$ ULN war, konnte die Person nach Zustimmung des Sponsors in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie außerdem folgende Kriterien erfüllte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nachweis einer Entzündung, z. B. Lymphozyteninfiltration, bestätigt mittels einer innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss durchgeführten Leberbiopsie ○ und/oder es gab eine Vorgeschichte erhöhter ALT-Spiegel $\geq 1,5 \times$ ULN während der 12 Monate vor dem Screening-Zeitraum • HBeAg-negativ und Anti-HBeAg-positiv • HBV-DNA $\geq 10^4$ Kopien/mL. Bei HBV-DNA-PCR-Ergebnis zum Screening geringer als 10^4 Kopien/mL: Einschluss nach schriftlicher Erlaubnis des Sponsors möglich • Gemäß Protokoll kann die Replikation des HBV durch aktive HDV-Replikation unterdrückt werden, wodurch sich die HBV-Viruslast verringert (HBV-DNA). Basierend auf dieser Annahme war den HDV-koinfizierten Patienten und Patientinnen mit HBV-DNA-Konzentrationen unter 10^4 Kopien/mL die Teilnahme an der Studie erlaubt. <p>Relevante Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dekompensierte Lebererkrankung (Child-Pugh-Score > 6) • Jegliche Anzeichen einer dekompensierten Leberzirrhose. Personen mit kompensierter Leberzirrhose waren nach Rücksprache mit dem Sponsor teilnahmeberechtigt. • Koinfiziert mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) oder dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) (Personen mit Anti-HCV-Antikörpern und negativer HCV-RNA zu zwei separaten Zeitpunkten konnten nach schriftlicher Erlaubnis des Sponsors in die Studie eingeschlossen werden.) • ALT-Konzentrationen > 6 ULN • Kreatinin-Clearance < 60ml/min • Gesamtbilirubin > 2mg/dl • Vorbehandlung mit Nukleosidanaloga (Lamivudin, Telbivudin, Entecavir) weniger als 6 Monate vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Vorbehandlung mit Nukleotidanaloga und Interferonen war erlaubt.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Bestätigte Kontraindikation für eine Peg-IFN-alfa-2a-Behandlung • Vorgeschichte eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) bzw. Anzeichen, die darauf hindeuten, wie z. B. auffällige Foci bei bildgebenden Untersuchungen oder erhöhte Alpha-Fetoprotein-(AFP)-Serumspiegel. Bei Personen mit derartigen Befunden musste HCC vor dem Screening für die vorliegende Studie ausgeschlossen werden. • Eine oder mehrere bekannte primäre oder sekundäre Ursachen für Lebererkrankungen außer Hepatitis B (z. B. Alkoholismus, Autoimmunhepatitis, maligne Erkrankung mit Leberbeteiligung, Hämochromatose, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, Morbus Wilson, andere angeborene oder metabolische Erkrankungen mit Leberbeteiligung, z. B. kongestive Herzinsuffizienz oder andere schwere kardiopulmonale Erkrankungen). Personen mit Gilbert-Syndrom und Dubin-Johnson-Syndrom, zwei benignen Erkrankungen, die mit leichter Hyperbilirubinämie assoziiert sind, konnten in die Studie eingeschlossen werden. • Vorgeschichte einer klinisch erwiesenen Pankreatitis • Vorgeschichte eines Alkohol- oder Drogenmissbrauchs in den vorangegangenen zwei Jahren. Für die Studie wurde Alkoholmissbrauch als häufiger Konsum alkoholischer Getränke mit einer durchschnittlichen täglichen Aufnahme von mehr als 40 g Ethanol definiert. • Personen mit einer Vorgeschichte von Anfällen, Erkrankungen des zentralen Nervensystems oder psychischer Behinderung, die nach Meinung des Prüfpersonals als klinisch signifikant angesehen wird • Klinisch signifikante Nieren-, Atemwegs- oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Arm A (N = 8): Bulevirtid 2 mg/tgl. für 24 Wochen, anschließend Behandlung mit Peg-IFN-alfa-2a für 48 Wochen, anschließend 24 Wochen Nachbeobachtung • Arm B (N = 8): Bulevirtid 2 mg/tgl. + Peg-IFN-alfa-2a für 24 Wochen, anschließend Peg-IFN-alfa-2a für 24 Wochen, anschließend 24 Wochen Nachbeobachtung (nicht relevant für die Nutzenbewertung) • Arm C (N = 8): Peg-IFN-alfa-2a für 48 Wochen, anschließend 24 Wochen Nachbeobachtung
Ort und Zeitraum der Durchführung	<ul style="list-style-type: none"> • Erste/r Patient/in, erste Visite: 13. Februar 2014 • Letzte/r Patient/in, letzte Visite: 21. Januar 2016 • Ort der Durchführung: 1 Studienzentrum (Russland) • Studienbericht V1.0.: 17. August 2017 • Interimsstudienbericht zu Woche 24: 10. April 2015 • Finaler Datenschnitt: unklar • Interimsanalyse Datenschnitt: unklar
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Personen mit HBsAg-Ansprechen nach 12 Wochen. HBsAg-Ansprechen war definiert als Abfall der Serum-HBsAg-Konzentration von mindestens 0,5 log IU/ml (oder HBsAg-Negativität) zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline. <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Personen mit HBsAg-Ansprechen nach 24 Wochen Behandlung. HBsAg-Ansprechen war definiert als Verringerung von HBsAg im Serum um mindestens 0,5 log IU/mL (oder HBsAg-negatives Testergebnis) zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline. • Anteil an Personen mit HBV-DNA-Ansprechen nach 12 und 24 Wochen Behandlung.

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>HBV-DNA-Ansprechen war definiert als anhaltende Verringerung der HBV-DNA um > 1 log IU/mL oder HBV-DNA-PCR-Testergebnis zu Woche 12 und 24 (für Personen, die eine 24-wöchige Behandlung mit Bulevirtid erhalten haben, unabhängig von der Peginterferon-alfa-2a-Behandlung) im Vergleich zu Baseline.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Personen mit HDV-RNA-Ansprechen nach 12 und 24 Wochen Behandlung. <ul style="list-style-type: none"> ○ HDV-RNA-Ansprechen war definiert als persistierende Reduktion der HDV-DNA um > 1 log IU/ml oder negatives Testergebnis zu Woche 12 und 24 (für Teilnehmende, die Bulevirtid für 24 Wochen erhalten haben). • Anteil der Personen mit biochemischem Ansprechen nach 12 und 24 Wochen Behandlung. <p>Biochemisches Ansprechen war definiert als Normalisierung des ALT-Spiegels zu Woche 12 und 24 (für Personen, die eine 24-wöchige Behandlung mit Bulevirtid erhalten haben, unabhängig von der Peginterferon-alfa-2a-Behandlung) im Vergleich zu Baseline.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Personen mit cccDNA-Ansprechen zum Ende der Nachbeobachtung. Virologisches cccDNA-Ansprechen war definiert als Verringerung der intrahepatischen cccDNA um 0,5 log im Vergleich zu Baseline am Ende der Nachbeobachtung. <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Vitalparameter • Ergebnisse der körperlichen Untersuchung • 12-Kanal-EKG • Hämatologie, Blutkoagulationstest • Biochemie, Gallensäuretest im Blut • Urinuntersuchung, Gallensäuretest im Urin <p>Untersuchung der Immunogenität von Bulevirtid</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konzentration an Anti-Bulevirtid-Antikörpern <p>Pharmakokinetische Untersuchungen</p> <p>Weitere Variablen</p> <ul style="list-style-type: none"> • T-Zell-vermittelte Immunität nach Behandlung mit Bulevirtid (T-Lymphozyten-Subpopulation in isolierten peripheren mononuklearen Blutzellen (PBMC)) • Genetischer Polymorphismus von hepatozytischen Rezeptoren (NTCP, Interferon und Interleukin-Rezeptoren)
Subgruppenanalysen	keine

Abkürzungen: HBV: Hepatitis B; HCV: Hepatitis C; HDV: Hepatitis D; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HBeAg: Hepatitis B envelope antigen; HBsAg: Hepatitis B surface antigen; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RNA: Ribonukleinsäure

Für das Studienprotokoll Version 2.3. (03. Oktober 2013) der Studie MYR201 (HDV) existieren 3 Amendments (Amendment 6.0: 08. Oktober, 2013; Amendment 6.1: 20. Januar 2014; Amendment 6.2.: 24. Februar 2014).

Relevante Änderung Protokoll Amendment 6.1. (20. Januar 2014)

- Teilnehmende können bei einem HBV-DNA-Level $< 10^4$ Kopien/ml zum Screening nach schriftlicher Erlaubnis des Sponsors in die Studie aufgenommen werden.
- Die HBV-Replikation kann durch aktive HDV-Replikation supprimiert werden. Aus diesem Grund konnten mit einer chronischen Hepatitis D koinfizierte Patienten und Patientinnen mit einer HBV-DNA-Konzentration $< 10^4$ Kopien/ml ebenfalls an der Studie teilnehmen.

Relevante Änderung Protokoll Amendment 6.2. (24. Februar 2014)

- Hinzufügen des folgenden Kriteriums in das Einschlusskriterium 3: Bei Anwesenheit von Anti-HCV-Antikörpern und negativem HCV-RNA-Testergebnis zu zwei Zeitpunkten innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening konnte nach schriftlicher Einwilligung des Sponsors die Person in die Studie aufgenommen werden.

Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention

Intervention	Kontrolle
<p>Bulevirtid</p> <p><u>Dosierung</u> Bulevirtid sollte einmal täglich (alle 24 Stunden \pm 4 Stunden; MYR203 und MYR201: \pm 1 Stunde) in einer Dosierung von 2 mg durch subkutane Injektion appliziert werden. Die Teilnehmenden führten die Injektion selbst durch. Ein definiertes Vorgehen im Falle einer versäumten Dosis war beschrieben¹⁾.</p> <p><u>MYR202 und MYR203</u> Die Bereitstellung erfolgt in Form eines lyophilisierten Pulvers (2 mg) in sterilen Vials zur einmaligen Anwendung, was in 1 ml Wasser für Injektionszwecke zur Injektion rekonstituiert wird. Die Injektionsstelle konnte je nach Bedarf geändert werden.</p> <p><u>MYR201</u> In der Studie MYR201 (HDV) wurden jeweils 2 Vials mit 1 mg lyophilisiertem Pulver bereitgestellt. Es erfolgten zwei separate Injektionen. Die Injektion von Bulevirtid sollte vor der Applikation von Peg-IFN-alfa-2a erfolgen. Die Patienten und Patientinnen erhielten zum Studienbeginn ein Patiententagebuch, in dem sie die Anwendung bzw. das Auslassen einer Dosis dokumentieren sollten.</p>	<p>Peginterferon-alfa-2a (Peg-IFN-alfa-2a)</p> <p><u>MYR203 und MYR201</u> Peg-IFN-alfa-2a wurde subkutan in einer Dosierung von 180 μg/0,5 ml einmal wöchentlich verabreicht. Das Prüfpräparat konnte vom Patienten bzw. von der Patientin selbst verabreicht werden.</p> <p><u>Nur MYR201</u> Peg-IFN-alfa-2a wurde nicht durch den Sponsor bereitgestellt, sondern durch Verschreibung des/r behandelnden Arztes/Ärztin.</p> <p><u>Dosisanpassungen</u> Eine Dosisreduktion war in drei Stufen möglich: 75 % (135 μg), 50 % (90 μg), 25 % (45 μg). Bei einer Dosisreduktion war seitens des Prüfpersonals eine erneute Erhöhung nur möglich, sofern das Ereignis, das zu einer Dosisreduktion führte, behoben war. Bei 4 bis 6 aufeinanderfolgenden Dosisreduktionen sollte grundsätzlich keine Erhöhung erfolgen. Das Vorgehen im Falle einer Verzögerung in der Applikation wird im Studienprotokoll beschrieben.²⁾</p> <p>Tenofovir</p> <p><u>MYR202</u> Tenofovir wurde gemäß der Fachinformation 1 x tgl. als Tenofovir disproxil 245 mg (äquivalent zu Tenofovir disoproxil fumarat 300 mg) oral eingenommen.</p>
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • MYR202: systematische Glukokortikoide, verbotene psychotrope oder psychoaktive Substanzen, Drogen. Der Einsatz von immunmodulatorischen Substanzen, antiviraler Medikation (unabhängig von Tenofovir) sollte mit dem Prüfpersonal besprochen werden. • MYR203: andere Prüfmedikation, andere antiretrovirale Therapie (Arzneimittel zur Therapie einer Erkältung waren erlaubt), antineoplastische, myelotoxische Medikation, systemische Glukokortikoide (außer zur Substitutionstherapie), Strahlentherapie oder andere immunmodulatorische Behandlung (Arzneimittel zur Behandlung einer Erkältung waren erlaubt sowie Hämatopoiese-stimulierende 	

Intervention	Kontrolle
Arzneimittel (diese nur während einer Interferon-Therapie), Paracetamol (maximal 4 g). Alkoholkonsum > 20 g/Tag war nicht erlaubt. <ul style="list-style-type: none"> • MYR201: systemische antivirale, antineoplastische und immunmodulatorische Behandlung (inklusive Steroide und Bestrahlung). Arzneimittel mit bekannter hepatotoxischer Wirkung, wie Paracetamol, sollten möglichst vermieden werden. Notfallmedikation sollte zu jedem Zeitpunkt, sofern notwendig, appliziert werden. Erlaubte Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> • MYR202: Während der Studienphase war eine Begleitmedikation zur Verbesserung der Erkrankung oder wegen unerwünschten Ereignissen aufgrund von Bulevirtid oder Tenofovir erlaubt. • MYR203: Während der Studienphase war eine Begleitmedikation zur Verbesserung der Erkrankung oder wegen unerwünschten Ereignissen aufgrund von Bulevirtid oder Peg-IFN erlaubt. • MYR201: Während der Studienphase war eine Begleitmedikation zur Verbesserung der Erkrankung oder wegen unerwünschten Ereignissen aufgrund von Bulevirtid oder Peg-IFN erlaubt. Steroide waren als physiologischer Ersatz erlaubt. 	

¹⁾ Eine Bulevirtid-Dosis, sofern sie nicht zum geforderten Zeitpunkt appliziert wurde, konnte bis zu 4 Stunden später appliziert werden. Falls dies ebenfalls nicht möglich ist, so erfolgt keine Applikation der Studienmedikation. Die Applikation wird als fehlend definiert. Eine Dosisanpassung für den Behandlungsarm mit Bulevirtid 2 mg war nicht gestattet.

²⁾ Eine Verabreichung konnte auch verzögert appliziert werden. Sofern eine Verzögerung von 1–2 Tagen notwendig war, sollte die gleiche Dosis an dem gleichen Wochentag wie vor der Verzögerung appliziert werden. Bei Verzögerungen von 3–5 Tagen sollte die Person alle 3 bzw. 5 Tage (MYR203) bzw. alle 5–6 Tage (MYR201) die Applikation erhalten, bis sie die Applikation an dem ursprünglich festgesetzten Wochentag applizieren kann. Bei einer Verzögerung von 6 Tagen sollte die Applikation bis zur folgenden Woche zurückgehalten werden. Bei einer Verzögerung von ≥ 7 Tagen kann das Präparat jederzeit wiedereingesetzt werden.

Sofern ≥ 4 Dosen von Peg-IFN-alfa-2a zurückgehalten oder nicht verabreicht werden konnten, wurde der Patient bzw. die Patientin als intolerant gegenüber dem Prüfpräparat angesehen bzw. wurde dies als Protokollverletzung betrachtet (nur MYR203). Eine erneute Verabreichung war nur nach Rücksprache mit dem Sponsor möglich.

Dosisanpassungen waren zudem vorgesehen bei niedrigen absoluten Neutrophilenzahlen, Thrombozytenzahlen oder erhöhten Serum-ALT-Konzentrationen sowie bei bestimmten Patientenpopulationen (Nieren- oder Leberfunktionsstörung, MYR201: ältere Patientinnen und Patienten), Studie MYR203: bei allgemeinen, hämatologischen, neuropsychiatrischen, endokrinen, kardiovaskulären, Autoimmunerkrankungen, bei Fieber und Infektionen, ophthalmologischen, respiratorischen Veränderungen und Hauterkrankungen.

Abkürzungen: HDV: Hepatitis D; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Tabelle 6 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 6: Zusammenfassung der Endpunktbewertung

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU		Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
		Studie MYR202	Studie MYR203	
<u>Mortalität¹⁾</u>	Mortalität	Ja	Ja ²⁾	Ja
<u>Virologisches Ansprechen</u>	Morbidität			Ergänzend ³⁾
HDV-RNA		Ja ⁴⁾	Ja ²⁾⁵⁾	Ergänzend ⁶⁾
HBV-DNA		Ergänzend ⁷⁾	Ergänzend ²⁾⁸⁾	Ergänzend ⁹⁾
<u>Serologisches Ansprechen</u>				Ergänzend ³⁾
HBsAg		Ergänzend ¹⁰⁾	Ergänzend ²⁾¹⁰⁾	Ergänzend ¹¹⁾
HBeAg		Nein ¹²⁾	Nein ¹²⁾¹³⁾	Ergänzend ¹¹⁾
<u>Biochemisches Ansprechen</u>		Ja ¹⁴⁾	Ja ¹⁴⁾¹⁶⁾	Nein ¹⁵⁾

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU		Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
		Studie MYR202	Studie MYR203	
ALT-Normalisierung				
Adjustiertes kombiniertes Ansprechen HDV-RNA-Ansprechen und ALT-Normalisierung		Ja	Ja ¹³⁾	Nein ¹⁵⁾
Fibrose ¹⁷⁾		Ja	Ja ¹³⁾	Nein ¹⁸⁾
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja ²⁾	Ja
UE von besonderem Interesse	Sicherheit	Ja	Ja	Ja

¹⁾ Als Sicherheitsendpunkt erhoben

²⁾ In der Studie MYR201 wurde der Endpunkt erhoben; er wird in der Nutzenbewertung ergänzend berücksichtigt.

³⁾ Patientenrelevanz unklar, Validität als Surrogatendpunkt für einen patientenrelevanten Endpunkt unklar.

⁴⁾ MYR202: Das HDV-RNA-Ansprechen war a priori definiert als negatives HDV-RNA-PCR-Testergebnis oder eine Verringerung um $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL von Baseline zu Woche 24, Woche 48.

⁵⁾ MYR203: A priori definiert war das HDV-RNA-Ansprechen als negatives HDV-RNA-PCR-Testergebnis zu Woche 24, 48, Woche 72). Post hoc wurde die Operationalisierung an die Studie MYR202 zusätzlich angeglichen.

⁶⁾ Virologisches Ansprechen (HDV-RNA): Aufgrund der unklaren klinischen Relevanz des Endpunkts wird das HDV-RNA-Ansprechen in beiden Studien jeweils zum Behandlungsende und zum Ende der Nachbeobachtung ergänzend dargestellt.

⁷⁾ MYR202: HBV-DNA war a priori definiert als Veränderung der HBV-DNA-Konzentration zu den Visiten im Vergleich zu Baseline: Für die Studie MYR202 wurden post hoc im Modul 4 zwei Operationalisierungen angegeben: Das Erreichen eines Wertes unter der Nachweisgrenze bzw. das Erreichen eines Wertes unter der Nachweisgrenze zur Visite oder Reduktion um $> 1 \log$ IU/ml. Aufgrund der unklaren Operationalisierung wird auf eine Darstellung des Endpunktes verzichtet.

⁸⁾ MYR203: Für die Studie MYR203 werden die Ergebnisse für das HBV-DNA-Ansprechen (Anteil an Personen mit negativem HBV-DNA-PCR-Testergebnis) trotz unklarer Patientenrelevanz aufgrund der klinischen Bedeutung des Parameters im Krankheitsverlauf ergänzend dargestellt.

⁹⁾ Virologisches Ansprechen (HBV-DNA): Aufgrund der unklaren Operationalisierung des Endpunkts in der Studie MYR202 wird auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet. Für die Studie MYR203 werden die Ergebnisse für das HBV-DNA-Ansprechen trotz unklarer Patientenrelevanz aufgrund der klinischen Bedeutung des Parameters im Krankheitsverlauf ergänzend dargestellt.

¹⁰⁾ Serologisches Ansprechen (HBsAg) war definiert als Verringerung der HBsAg-Konzentration im Serum um mindestens $1 \log_{10}$ IU/ml oder ein negatives HBsAg-Testergebnis. Es war vorgesehen, bei negativem Testergebnis Antikörper gegen HBsAg (Anti-HBsAg-AK) zu untersuchen.

¹¹⁾ Serologisches Ansprechen (HBsAg): Die Validität des Parameters als Surrogatparameter für einen patientenrelevanten Endpunkt ist unklar. Das serologische Ansprechen mit/ohne Bildung von HBsAg-Antikörpern sowie das HBeAg wird ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

¹²⁾ HBeAg: Anteil an Personen mit positivem/negativem HBeAg-Testergebnis sollte nur bei zum Screening HBeAg-positiven Personen im weiteren Studienverlauf untersucht werden. Der pU stellt den Endpunkt nicht als patientenrelevanten Endpunkt im Modul 4 dar.

¹³⁾ In der Studie MYR201 wurde der Endpunkt nicht erhoben.

¹⁴⁾ Biochemisches Ansprechen war in Modul 4 definiert als Anteil an Personen mit ALT-Wert ≤ 31 U/L für weibliche und ≤ 41 U/L für männliche Patienten zu den Visiten.

¹⁵⁾ Biochemisches Ansprechen: Aufgrund der fehlenden Validität als Surrogatparameter für einen patientenrelevanten Endpunkt wird das biochemische Ansprechen, ALT-Normalisierung, nicht in der Nutzenbewertung dargestellt. Zur Untersuchung von hepatozellulären Veränderungen sind direkt messbare Methoden verfügbar. Da dieser Endpunkt Teil des kombinierten Endpunkts adjustiertes biochemisches Ansprechen ist, wird auf die Darstellung ebenfalls verzichtet.

¹⁶⁾ In der Studie MYR201 wurde der Endpunkt erhoben, er wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht dargestellt

¹⁷⁾ Es wurden 5 Fibrosemarker erhoben: Ishak-Fibrose-Score, Knodell-Fibrose-Score, Metavir-Fibrose-Score, histologischer Aktivitätsindex, Metavir-Aktivitätsstufe. Hierfür wurde eine Leberbiopsie durchgeführt.

¹⁸⁾ Fibrose: Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung aufgrund unzureichender Operationalisierung (unklare einheitliche zentrale Bewertung der Befunde, nur optionale Erhebung des Endpunktes in Teilpopulation der Studie MYR202 und Erhebung zu ungleichen Zeitpunkten in der Studie MYR203) und unklarer Surrogatvalidierung (eingereichte Studien für 2 der 5 Fibrose-Marker zur Surrogatvalidierung, Studien überwiegend zu Hepatitis C) nicht dargestellt. Die Beurteilung einer Leberfibrose durch transiente Elastometrie für die Teilpopulation der Studie MYR202 wird aufgrund unklarer Schweregradeinteilung der Fibrose nicht dargestellt.

Abkürzungen: AK: Antikörper; ALT: Alanin-Aminotransferase; DNA: Desoxyribonukleinsäure; HBV: Hepatitis B; HDV: Hepatitis D; HBeAg: Hepatitis B envelope antigen; HBsAg: Hepatitis B surface antigen; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RNA: Ribonukleinsäure; UE: Unerwünschte Ereignisse

2.3.1 Mortalität

Mortalität

Der Endpunkt Mortalität wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

In allen Studien (MYR202, MYR203) wurde die Mortalität als „UE mit Todesfolge“ im Rahmen der Sicherheit erfasst.

MYR202: Alle Todesfälle werden über den gesamten Studienzeitraum erfasst und es war vorgesehen, bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zu 30 Tage nach der letzten Untersuchung (je nachdem, welcher Zeitpunkt als erstes auftritt) unabhängig eines Zusammenhangs zwischen Todesfall und Studienmedikation, Todesfälle ebenfalls zu dokumentieren.

- Erhebungszeitpunkte:

MYR202: Der Endpunkt wurde über den gesamten Studienzeitraum erfasst. Für Teilnehmende der Tenofovir-Vorbehandlungsphase wurde der Endpunkt zusätzlich an Tag -84, -28, -14, -1 vor Baseline (Randomisierung) erhoben.

MYR203: Der Endpunkt wurde über den gesamten Studienzeitraum erfasst.

- Auswertung MYR202 und MYR203: Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz:

Der Endpunkt wird aufgrund der Patientenrelevanz dargestellt.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität:

Der Endpunkt wird als valide angesehen.

2.3.2 Morbidität

Virologisches Ansprechen – HDV-RNA

Der Endpunkt virologisches Ansprechen wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt aufgrund unklarer Patientenrelevanz und unklarer Validität als Surrogatendpunkt.

HDV-RNA-Ansprechen – Operationalisierung:

Die Quantifizierung der Hepatitis-D-Virus-Ribonukleinsäure (HDV-RNA) erfolgte mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) in einem Zentrallabor ab Baseline. Die Blutproben wurden im Studienzentrum vom Studienpersonal abgenommen und an das Zentrallabor verschickt. Zugrunde

gelegt wird eine Konzentrationsmessung der HDV-RNA zu den Visiten. Es wird die Änderung in der HDV-RNA-Konzentration zum Behandlungsende und Ende der Nachbeobachtungsphase im Vergleich zu Baseline untersucht.

MYR202: Das HDV-RNA-Ansprechen war a priori definiert als negatives HDV-RNA-PCR-Testergebnis oder eine Verringerung um $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL von Baseline zu Woche 24 (Ende der Behandlungsphase). Gemäß Studienbericht lag die HDV-RNA-Nachweisgrenze bei 14 IU/ml.

Anhaltendes HDV-RNA-Ansprechen war definiert als HDV-RNA-Ansprechen zu Woche 24 und Woche 48 (bzw. zwischen Woche 24 und Woche 48).

MYR203: A priori definiert war das HDV-RNA-Ansprechen als negatives HDV-RNA-PCR-Testergebnis zu Woche 24, 48, 72 (Ende der Nachbeobachtung). Als Nachweisgrenze wird ein Wert von < 10 IU/ml angegeben. Der pU verwendet zudem post hoc die Operationalisierung der Studie MYR202 und bezeichnet den Endpunkt in diesem Falle als adjustiertes HDV-RNA-Ansprechen (negatives HDV-RNA-PCR-Testergebnis oder eine Verringerung um $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL von Baseline).

- Erhebungszeitpunkte:
MYR202: Der Endpunkt wurde über den gesamten Studienzeitraum erhoben.
MYR203: Der Endpunkt wurde über den gesamten Studienzeitraum erhoben.
- Auswertung:
MYR202: Die Auswertung erfolgte auf Basis der mITT-Population.
MYR203: Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population.

MYR201 (HDV) (ergänzend): Der Endpunkt HDV-RNA-Ansprechen war definiert als persistierende Reduktion der HDV-DNA um $> 1 \log$ IU/ml oder negatives Testergebnis (unter der Nachweisgrenze von < 14 Kopien/mL) zu Woche 12 und 24 (für Teilnehmende, die Bulevirtid für 24 Wochen erhalten haben). Zusätzlich wurde der Endpunkt zu Woche 48, 72, 96 ausgewertet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. In der Studie MYR201 (HDV) unterscheidet sich die Operationalisierung zu den anderen beiden Studien.

Patientenrelevanz:

Es handelt sich bei dem Endpunkt um einen Laborparameter, der nicht per se patientenrelevant ist. Für die Beurteilung des klinischen Verlaufs erscheint jedoch das virologische Ansprechen ein wichtiger Endpunkt. Der pU führt in Modul 4 dazu aus, dass als Hauptziel einer antiviralen Therapie die vollständige und dauerhafte Senkung der Viruslast angesehen wird, da mit dieser eine erhöhte Infektiosität einhergeht und das Fortschreiten der Erkrankung inklusive Folgekomplikationen (wie Leberzirrhose oder hepatozelluläres Karzinom) bedingt.

Den Ausführungen des pU kann gefolgt werden. Die Bestimmung der HDV-RNA im Serum wird zu diagnostischen Zwecken und zur Therapiekontrolle gemäß WHO-Leitlinie angewandt. Eine persistierende HDV-Replikation wird zur Prädiktion des Überlebens und zum Beginn einer antiviralen Therapie angesehen [22]. Die klinische Relevanz des Endpunktes wird als gegeben angesehen.

Validität:

Gemäß der WHO-Leitlinie ist eine Standardisierung der HDV-RNA-Quantifizierung derzeit nicht gegeben [22]. Jedoch werden die Proben der Studien in einem Zentrallabor ausgewertet, weshalb von einer einheitlichen Quantifizierung der Proben und validen Erfassung des Endpunktes innerhalb jeder Studie auszugehen ist.

In der vom pU zitierten Studie von Keskin et al., 2015 [15] wurden an 50 Personen mit HDV-Infektion und kompensierter Lebererkrankung das Ansprechen (= negatives PCR-Test-Ergebnis der HDV-RNA) beeinflussende Faktoren der Peg-IFN-Behandlung mit/ohne Adefovir untersucht. Als fehlendes Ansprechen war eine Reduktion um weniger als 1 log IU/ml in der HDV-RNA definiert. In der Studie konnte gezeigt werden, dass ein negatives PCR-Ergebnis zu Woche 24 bzw. zu Woche 48 (Behandlungsende) ein Ansprechen mit einem positiven prädiktiven Wert von 71 % bzw. 100 % zu Woche 24 nach Behandlungsende aufwies. Umgekehrt konnte eine Reduktion in den HDV-RNA-Werten um mehr als 2 log zu Woche 24 mit einem negativen prädiktiven Wert von 95 % kein Therapieansprechen vorhergesagt werden [15]. Die in der Studie dargestellten Ergebnisse spiegeln sich in der Operationalisierung des Endpunktes HDV-RNA-Ansprechen wider. Es handelt sich jedoch nicht um eine Studie zur Surrogatvalidierung für einen patientenrelevanten Endpunkt (u. a. Mortalität, Lebensqualität, Morbidität), weshalb dessen Eignung als Surrogatendpunkt derzeit nicht abschließend beurteilbar ist.

Aufgrund der beschriebenen klinischen Relevanz des Endpunktes wird das virologische Ansprechen in beiden Studien jeweils zum Behandlungsende und zum Ende der Nachbeobachtung ergänzend dargestellt. Auf eine Darstellung der HDV-RNA-Änderungen pro Visite im Vergleich zu Baseline wird verzichtet, da diese Auswertung bereits über das HDV-RNA-Ansprechen mitumfasst sind.

Virologisches Ansprechen – HBV-DNA-Ansprechen

Der Endpunkt HBV-DNA-Ansprechen wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt, aufgrund unklarer Patientenrelevanz und unklarer Validität als Surrogatendpunkt.

Operationalisierung:

Die Quantifizierung der HBV-DNA erfolgte mittels PCR in einem Zentrallabor. Die Blutproben wurden im Studienzentrum vom Studienpersonal abgenommen und ab Baseline für die Auswertung an das Zentrallabor verschickt.

Zugrunde gelegt wird eine Bestimmung der HBV-DNA zu den Visiten. Es wird die Änderung in der HBV-DNA-Konzentration zu den Visiten im Vergleich zu Baseline zusätzlich untersucht.

MYR202: Der Endpunkt war gemäß Studienunterlagen a priori als Änderung der HBV-DNA-Konzentration zu Woche 24, 48 im Vergleich zu Baseline definiert. Im Modul 4 werden zudem zwei unterschiedliche Operationalisierungen angegeben. Der pU hat post hoc die in der MYR-201-Studie beschriebene Operationalisierung vorgenommen: Reduktion der HBV-DNA um > 1 log IU/ml oder negatives PCR-Testergebnis zu den jeweiligen Visiten. Zusätzlich wird eine weitere Definition des Endpunktes HBV-DNA-Ansprechen angegeben: negatives PCR-Testergebnis zu Woche 24. Angaben zur Nachweisgrenze konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

MYR203: Der Endpunkt ist definiert als der Anteil an Personen mit negativem PCR-Test-Ergebnis (unter der Nachweisgrenze von < 10 IU/L) der HBV-DNA-PCR zu Woche 24, 48, 72.

- Erhebungszeitpunkte:

MYR202: Der Endpunkt wurde zu Baseline, Woche (W) 12, W24, W36, W48 bzw. Behandlungsende / vorzeitigem Behandlungsabbruch erhoben. Für Teilnehmende der Tenofovir-Vorbehandlungsphase wurde der Endpunkt zusätzlich an Tag -84 vor Baseline erhoben.

MYR203: Der Endpunkt wurde zu Baseline, Woche 2, W4, W12, W24, W32, W48 (Behandlungsende) W60, W72 (Ende der Nachbeobachtungsphase/Studienende) / vorzeitigem Behandlungsabbruch erhoben.

- Auswertung:

MYR202: Die Auswertung erfolgte auf Basis der mITT-Population.

MYR203: Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population.

MYR201 (ergänzend): persistierende Reduktion der HBV-DNA um > 1 log IU/ml oder negatives PCR-Testergebnis zu Woche 12 und 24. Der Endpunkt wurde zusätzlich zu Woche 48, 72 und 96 ausgewertet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist für die Studie MYR203 nachvollziehbar. Unklar ist die post hoc beschriebene Operationalisierung des Endpunkts HBV-DNA-Ansprechen der Studie MYR202, da sich in Modul 4 widersprüchliche Definitionen finden: Erreichen eines Wertes unter der Nachweisgrenze bzw. Erreichen eines Wertes unter der Nachweisgrenze oder Reduktion um > 1 log IU/ml. Angaben zur Nachweisgrenze konnten nur für die Studie MYR203 identifiziert werden.

Die Operationalisierung des Endpunkts in der Studie MYR201 (HDV) unterscheidet sich zu den a priori beschriebenen Operationalisierungen der Studien MYR202 und MYR203.

Patientenrelevanz:

Beim Endpunkt HBV-DNA-PCR handelt es sich um einen Laborparameter, der nicht per se patientenrelevant ist. Hepatitis-D-Infektionen können jedoch nur mit einer Hepatitis-B-Infektion zusammen auftreten, weshalb das virologische Ansprechen auf eine HBV-Infektion ein bedeutsamer Endpunkt für die Beurteilung des klinischen Verlaufs sein kann, zumal der Wirkmechanismus des Prüfpräparats auch Einfluss auf die HBV-Replikation hat. Die Patientenrelevanz ist nicht abschließend beurteilbar.

Validität:

Es wurden vom pU keine Surrogat-Validierungsstudien eingereicht. Die WHO-Leitlinie zu Hepatitis B führt aus, dass die Bestimmung der HBV-DNA zur Therapiekontrolle einer HBV eingesetzt wird und in Zusammenhang mit einem Fortschreiten der Erkrankung steht [22]. Da eine HBV-Infektion eine HDV-Infektion bedingt, kann die Erfassung der HBV-DNA eine klinische Relevanz beinhalten.

Die Proben wurden in einem Zentrallabor ausgewertet, weshalb von einer einheitlichen Quantifizierung der Proben und validen Erfassung des Endpunktes innerhalb jeder Studie auszugehen ist.

Für die Studie MYR203 werden die Ergebnisse für das HBV-DNA-Ansprechen trotz unklarer Patientenrelevanz aufgrund der klinischen Bedeutung im Krankheitsverlauf ergänzend dargestellt. Aufgrund der unklaren post hoc durchgeführten Operationalisierung des Endpunkts für die Studie MYR202 wird auf eine Darstellung verzichtet. Ebenfalls nicht dargestellt werden die HBV-DNA-Konzentrationsänderungen zum Ende der Studienphase im Vergleich zu Baseline, da diese bereits durch das HBV-DNA-Ansprechen mitumfasst sind.

Serologisches Ansprechen (HBsAg)

Der Endpunkt serologisches Ansprechen (HBsAg) wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt aufgrund unklarer Patientenrelevanz und unklarer Validität als Surrogatendpunkt.

Operationalisierung:

Die Blutabnahmen erfolgten im Studienzentrum und wurden für eine Quantifizierung ab Baseline durch einen quantitativen Test mittels eines Immunoassay in ein Zentrallabor verschickt. Sofern zu den Studienvisiten ein negatives Testergebnis zu HBsAg vorlag, sollten Antikörper gegen HBsAg bestimmt werden.

MYR202: Für das serologische Ansprechen (Anteil an Patienten und Patientinnen mit einer Verringerung der HBsAg-Konzentration im Serum um mindestens $1 \log_{10}$ IU/ml oder ein negatives HBsAg-Ergebnis) wurden HBsAg-Antikörper zu Woche 24 und 48 im Vergleich zu Baseline verglichen.

MYR203: Das HBsAg-Ansprechen (Anteil an Patienten und Patientinnen mit einer Verringerung der HBsAg-Konzentration im Serum um $> 1 \log_{10}$ IU/ml oder ein negatives HBsAg-Ergebnis) wurde zu Woche 24, 48, 72 untersucht.

- Erhebungszeitpunkte:

MYR202:

- HBsAg: Der Endpunkt wurde im gesamten Studienzeitraum erhoben. Bei Teilnehmenden, die eine Tenofovir-Vorbehandlung benötigten, erfolgte zusätzlich eine Bestimmung an Tag -84.
- HBsAg-Antikörper: Der Endpunkt sollte gemäß Studienprotokoll optional zu Woche 24 und Woche 48 (Ende der Nachbeobachtung, Studienende) untersucht werden.

MYR203:

- HBsAg: Der Endpunkt wurde im gesamten Studienzeitraum erhoben.
- HBsAg-Antikörper: Der Endpunkt wurde zum Screening (lokal) und optional zu Woche 48 (Behandlungsende), W72 (Ende der Nachbeobachtung, Studienende) erhoben.

- Auswertung:

MYR202: Die Auswertung erfolgte auf Basis der mITT-Population.

MYR203: Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population.

MYR201 (ergänzend): Reduktion des HBsAg im Serum um mindestens $0,5 \log$ IU/ml (oder negatives Testergebnis) zu Woche 12 und Woche 24 im Vergleich zu Baseline. Der Endpunkt wurde zudem auch zu den Studienvisiten Woche 48, 72, 96 (Behandlungsarm A) ausgewertet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Die Operationalisierung des Endpunktes in der Studie MYR201 (HDV) unterscheidet sich von der in den Studien MYR202 und MYR203.

Patientenrelevanz:

Bei dem Endpunkt serologisches Ansprechen handelt es sich um einen Laborparameter, der nicht per se patientenrelevant ist. Neben dem serologischen Ansprechen wurde, sofern ein negatives Ergebnis zu den Visiten vorlag, auch die Bildung möglicher Antikörper untersucht. Gemäß dem pU ist das HBsAg-Hüllprotein wichtig für die Replikation des HB- als auch des HD-Virus. Das serologische Ansprechen mit/ohne Bildung von Antikörpern (HBsAg) wird vom pU ergänzend dargestellt.

Das serologische Ansprechen und die Bildung von Antikörpern gegen HBsAg kann für die Beurteilung des klinischen Verlaufs einer HDV-Infektion ein bedeutsamer Endpunkt sein. Jedoch kann die Patientenrelevanz nicht abschließend geklärt werden.

Validität

Für den Endpunkt serologisches Ansprechen wurden keine Studien zur Surrogatvalidierung eingereicht.

In der vom pU zitierten Studie von Keskin et al., 2015 [15] wurden an 50 Personen mit HDV-Infektion und kompensierter Lebererkrankung das Ansprechen (= negatives PCR-Test-Ergebnis der HDV-RNA) beeinflussende Faktoren der Peg-IFN-Behandlung mit/ohne Adefovir untersucht. Als fehlendes Ansprechen war eine Reduktion um weniger als 1 log IU/ml in der HDV-RNA definiert. Zusammenfassend konnte in der Studie durch Auswertung der quantitativen HBsAg-Konzentrationen keine genaue Vorhersage eines Therapieansprechens gezeigt werden [15].

Aufgrund der unklaren Validität des Parameters als Surrogatendpunkt für einen patientenrelevanten Endpunkt wird das serologische Ansprechen mit/ohne Bildung von HBsAg-Antikörpern nur ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt. Eine Reduktion der HBsAg-Konzentrationen zu den Visiten ist über den Endpunkt serologisches Ansprechen abgedeckt, weshalb auf eine Darstellung in der Nutzenbewertung verzichtet wird.

HBeAg

Der Endpunkt HBeAg wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt aufgrund unklarer Patientenrelevanz und unklarer Validität als Surrogatendpunkt.

Operationalisierung

Die Blutabnahmen erfolgten im Studienzentrum. Bei HBeAg-positiven Teilnehmenden zum Screening wurde der Parameter HBeAg im weiteren Studienverlauf in den Studien MYR202 und MYR203 bestimmt. Eine Quantifizierung erfolgte ab Baseline durch einen quantitativen Test (Immunoassay) in einem Zentrallabor.

- Erhebungszeitpunkte:
MYR202: Der Endpunkt wurde zum Screening und optional zu Woche 24 (Behandlungsende), Woche 48 (Ende der Nachbeobachtungsphase, Studienende) erhoben.

MYR203: Der Endpunkt wurde zum Screening und optional zu Woche 24, Woche 48 (Behandlungsende), Woche 72 (Ende der Nachbeobachtungsphase, Studienende) erhoben.

- Auswertung:
MYR202: Die Auswertung erfolgte auf Basis der mITT-Population.
MYR203: Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population.

MYR201: Der Endpunkt wurde nicht erhoben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz:

HBeAg wird seitens des pU nicht als patientenrelevant angesehen und nicht in Modul 4 dargestellt. Die WHO empfiehlt jedoch die Bestimmung des Markers bei HBeAg-positiven Personen [22]. Die Anwesenheit von HBeAg kann für die Beurteilung des klinischen Verlaufs einer HDV-Infektion ein bedeutsamer Endpunkt sein. Jedoch kann die Patientenrelevanz nicht abschließend geklärt werden.

Validität

Für HBeAg wurden keine Studien zur Surrogatvalidierung eingereicht.

Aufgrund der unklaren Validität des Parameters als Surrogatendpunkt für einen patientenrelevanten Endpunkt wird HBeAg nur ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

Biochemisches Ansprechen – ALT-Konzentration

Der Endpunkt biochemisches Ansprechen wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz und Validität als Surrogatendpunkt.

In allen Studien wurde die Alanin-Aminotransferase-Konzentration im Rahmen der Blutchemie bestimmt. Beim Endpunkt ALT-Normalisierung handelt es sich um einen Laborparameter, der nicht per se patientenrelevant ist. Studien zur Surrogatvalidierung werden im Dossier nicht vorgelegt. Der pU begründet die Patientenrelevanz mit einer Korrelation des hepatozellulären Karzinoms, wodurch ein besonderer Therapiebedarf entsteht. Die Überwachung der ALT-Konzentrationen sei zudem für die Beurteilung des klinischen Verlaufs relevant. Eine Untersuchung von hepatozellulären Veränderungen, hier insbesondere hepatozelluläres Karzinom und Leberzirrhose, gelten als patientenrelevant. Diese können jedoch auch direkt, z. B. per Biopsie, untersucht werden, weshalb die Patientenrelevanz des Endpunkts als nicht gegeben angesehen wird.

Virologisches und biochemisches Ansprechen (HDV-RNA-Ansprechen und ALT-Normalisierung)

Der Endpunkt virologisches und biochemisches Ansprechen wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz und Validität als Surrogatparameter des Endpunktes biochemisches Ansprechen.

Bei dem Endpunkt handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt (virologisches Ansprechen und biochemisches Ansprechen). Aufgrund der nicht unmittelbaren Patientenrelevanz des Endpunkts biochemisches Ansprechen und der fehlenden Validität als Surrogatparameter für einen patientenrelevanten Endpunkt wird der kombinierte Endpunkt virologisches und biochemisches Ansprechen in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.

Leberfibrose

Der Endpunkt Leberfibrose wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund unzureichender Operationalisierung und unklarer Patientenrelevanz.

Operationalisierung:

Es wurden unterschiedliche Fibrosemarker mittels einer Leberbiopsie ermittelt. Die Leberbiopsie konnte entweder direkt im Studienzentrum oder, sofern nicht möglich, auch in dafür geeigneten medizinischen Institutionen durchgeführt werden.

MYR202 und MYR203: Änderungen bei den Ergebnissen der Leberbiopsie um mindestens einen Punkt auf der Skala zu einer Studienvisite im Vergleich zu Baseline wurden anhand bestimmter Fibrosemarker/-Skalen bzw. Aktivitätswerte bestimmt:

- Fibrose
 - Ishak-Fibrose-Score: Einstufung des Ausmaßes der Fibrose auf einer Skala von 0 (keine Fibrose) bis 6 (wahrscheinliche oder definitive Zirrhose) über Zwischenstufen mit zunehmender Faservermehrung
 - Knodell-Fibrose-Score: Einstufung des Ausmaßes der Fibrose auf einer Skala von 0 (keine Fibrose) bis 4 (wahrscheinliche oder definitive Zirrhose) über Zwischenstufen mit zunehmender Faservermehrung
 - Metavir-Fibrose-Score: Einstufung des Ausmaßes der Fibrose auf einer Skala von 0 (keine Fibrose) bis 4 (Zirrhose) über Zwischenstufen mit zunehmender Faservermehrung; entwickelt und validiert für chronische Hepatitis C
- Histologischer Aktivitätsstatus
 - Histologischer Aktivitätsindex: Einstufung der Nekrotisierung (0–10), intralobulären Degeneration / fokalen Nekrose (0–4), portalen Inflammation (0–4) und Fibrose (0–4), wobei höhere Werte jeweils ein größeres Ausmaß der Aktivität anzeigen. Der Score ergibt sich aus der Summe der einzelnen Werte.
 - Metavir-Aktivitätsstufe: Einstufung der Fibrosierungsaktivität auf einer Skala von 0 (keine Aktivität) bis 3 (schwere Aktivität)

MYR202: Eine Leberbiopsie wurde zur Untersuchung der Schwere einer hepatischen Nekroinflammation und einer Fibrose durchgeführt. Zusätzlich sollten immunohistochemische Analysen der HDV-RNA-positiven Zellen sowie eine Untersuchung von intrahepatischen Parametern vorgenommen werden. Eine Leberbiopsie kann durch eine transiente Elastometrie ersetzt werden, sofern es das ärztliche Prüfpersonal für erforderlich hält (Russland-spezifisches Protokoll). Im Deutschland-spezifischen Protokoll war eine Leberbiopsie nicht vorgesehen, stattdessen wurde eine transiente Elastometrie durchgeführt.

MYR203: Leberbiopsien wurden zusätzlich zum Screening, für den Arm D zu Woche 48 und für Arm A zu Woche 72 durchgeführt. Eine zweite Biopsie konnte innerhalb von +/- 7 Tagen nach der Visite zum Ende der Behandlungs-/Nachbeobachtungsphase durchgeführt werden.

- Erhebungszeitpunkte:
MYR202: Baseline, Woche 24
MYR203: Der Endpunkt wurde zum Screening, Woche 48 (Behandlungsende, nur Behandlungsarm D) und Woche 72 (Ende der Nachbeobachtungsphase/Studienende; nur Behandlungsarm A) erhoben.
- Auswertung:
MYR202: Die Auswertung erfolgte auf Basis der mITT-Population.
MYR203: Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population.

MYR201: Eine Leberbiopsie wurde zum Screening und optional zum Studienende durchgeführt. Hierfür war eine gesonderte Einverständniserklärung des Teilnehmenden erforderlich. Fibrosemarker wurden nicht erhoben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nur zum Teil nachvollziehbar. Es erfolgte eine Erhebung in einer Teilpopulation (MYR202) bzw. je nach Behandlungsarm zu unterschiedlichen Zeitpunkten (MYR203).

In der Studie MYR202 ist aufgrund der Operationalisierung die Erhebung nur bei einem Teil der Population möglich: nur Teilnehmende in russischen Studienzentren. Diese war optional auch mit einer transienten Elastometrie ersetzbar. In der Studie MYR203 wurde der Endpunkt zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben (Kontrollarm A: Woche 72 und Interventionsarm D: Woche 48).

Die Leberbiopsien wurden dezentral durchgeführt und ausgewertet. Unklar bleibt, inwieweit eine einheitliche bzw. standardisierte Beurteilung für die Studiauswertung erfolgte, da es zu unterschiedlichen Interpretationen der Befunde zwischen den bewertenden Personen kommen kann. Auch wurde der Endpunkt nur optional in einer Teilpopulation erhoben (MYR202) und in der Studie MYR203 waren gemäß Studienunterlagen unterschiedliche Erhebungszeitpunkte vorgesehen.

Patientenrelevanz:

Die strukturellen Änderungen der Leber sowie fortgeschrittene Stadien einer Leberfibrose führen zu einer Leberzirrhose, die unmittelbar patientenrelevant ist. Der pU selbst gibt einen hohen prognostischen Wert des Endpunkts hinsichtlich des Krankheitsverlaufs an. Eine Leberfibrose kann als patientenrelevant angesehen werden, jedoch ist unklar, ab welchem Stadium.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität:

Gemäß WHO-Leitlinie [22] und NICE-Leitlinie [20,21] wird die Leberbiopsie derzeit noch als Goldstandard zur Erfassung von Stadien einer Lebererkrankung und des Ausmaßes einer Leberfibrose verwendet.

Der pU gibt zwei Studien an zur Untersuchung von Fibrose-Markern als prognostische Parameter zur Vorhersage von klinischen Endpunkten bei einer Hepatitis-C-Erkrankung [1,4]. Studien zur Untersuchung einer Hepatitis-D- bzw. -B-Infektion wurden jedoch nicht eingereicht.

Die Studie von Everhart et al., 2010 untersuchte den Ishak-Fibrose-Status als prognostischen Faktor bei Teilnehmenden mit einer chronischen Hepatitis C unter Langzeitbehandlung. In der HALT-C-Studie wurden 1050 HCV-Patientinnen und -Patienten eingeschlossen, von denen ein Teil eine Peg-IFN-Therapie erhielt. Der Ishak-Fibrose-Status mit einem Maximalwert von 6 gibt eine wahrscheinliche oder definitive Leberzirrhose an. Für alle durchgeführten Biopsien konnten folgende kumulative 6-Jahres-Inzidenzen für Lebertransplantation oder mit der Leber assoziierte Todesfälle gezeigt werden: für einen Wert von 6 bei 27,8 %, Wert von 5 bei 21,3 %, Wert von 4 bei 10,2 %, Wert von 3 bei 8,1 %. Ein statistisch signifikant höheres Risiko für den gleichen Endpunkt konnte nur für einen Fibrose-Score von 5 im Vergleich zu 4 festgestellt werden (Hazard Ratio: 2,12 [95%-KI: 1,19; 3,78] [4].

In einer retrospektiven Studie von Axley et al. 2018 in einer Klinik in den Vereinigten Staaten wurden Patienten und Patientinnen, die eine Leberbiopsie erhielten, untersucht (N = 2.488). Ziel war es, bei den insgesamt 294 Patienten und Patientinnen mit Fibrose-Grad 3 (n = 171, davon 51 mit HCV) und Fibrose-Grad 4 (n = 37 mit HCV) den Einfluss auf u. a. hepatozelluläres Karzinom, Gesamtüberleben und transplantatfreies Überleben zu untersuchen. Die Nachbeobachtungszeit betrug 5 Jahre und es wurde das Metavir-Scoringsystem verwendet. Ein adjustiertes Cox-proportional Hazard Ratio, adjustiert für Alter, Geschlecht und Etiologie der Lebererkrankung, konnte kein erhöhtes Risiko für ein HCC bei einem Fibrose-Score von 4 im Vergleich zu 3 zeigen (HR 1,4; 95%-KI: [0,18; 10,71], p = 0,75). Bei einem Fibrose-Score von 4 im Vergleich zu 3 konnten jedoch statistisch signifikante Nachteile im Gesamtüberleben gezeigt werden (HR: 3,01; 95%-KI 1,45; 6,22], p < 001). In die Auswertung gingen jedoch nicht ausschließlich HCV-Patientinnen und -Patienten ein, weshalb eine Übertragbarkeit auf eine Patientenpopulation mit einer Hepatitis-Infektion, insbesondere aber auch HBV-Infektion, schwierig ist [1].

Die Leberbiopsie gilt gemäß der WHO-Leitlinie derzeit noch als Goldstandard zur Beurteilung einer Fibrose bzw. Leberzirrhose. Es existieren unterschiedliche Bewertungssysteme des Schweregrads. Nachteile der Leberbiopsie liegen gemäß WHO-Leitlinie u. a. im invasiven Charakter der Probenentnahme, dem Risiko für Komplikationen für die Patientinnen und Patienten und Entnahmefehlern. Unterschiede in der Befunddiagnostik zwischen den Bewertern und Bewerterinnen können ebenfalls vorkommen [22]. Die Beurteilung der Befunde wurde lokal in den jeweiligen Studienzentren gemacht. Unklar ist, ob für die Studien für eine Vereinheitlichung der Bewertung zusätzlich ein standardisiertes Verfahren (durch beispielsweise ein unabhängiges Gremium) vorgenommen wurde.

Die Proben einer Teilpopulation der Studie MYR202 wurden mit einem nichtinvasiven Verfahren, der transienten Elastometrie, untersucht. Gemäß Studienprotokoll war vorgesehen, die Änderungen zu den Visiten im Vergleich zu Baseline zu untersuchen. Eine zusätzliche Auswertung in Bezug zu Cut-Offs bzw. Schweregradeinteilung einer Fibrose wurde nicht identifiziert. Der pU sieht die Erfassung der Leberfibrose durch die transiente Elastometrie nicht als patientenrelevant an.

Bewertung

Aufgrund der nicht als valide angesehenen Operationalisierung (unklare einheitliche zentrale Bewertung der Leberbiopsie-Befunde, Erhebung des Endpunktes in einer Teilpopulation der Studie MYR202, unterschiedliche Erhebungszeitpunkte in der Studie MYR203) sowie unklarer Validität als Surrogatendpunkt (eingereichte Studien zur Surrogatvalidierung überwiegend zu HCV und nicht zu allen Fibrose-Markern) wird auf eine Darstellung des Endpunkts in der Nutzenbewertung verzichtet.

Die Beurteilung einer Leberfibrose durch transiente Elastometrie für die Teilpopulation der Studie MYR202 wird aufgrund unklarer Schweregradeinteilung der Fibrose nicht in der Nutzenbewertung dargestellt.

2.3.3 Lebensqualität

Es wurden keine Endpunkte in der Kategorie Lebensqualität erhoben.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

UE waren definiert als jegliche unerwünschte Veränderung im Gesundheitsstatus des Patienten bzw. der Patientin, die das Prüfpräparat erhalten haben, unabhängig von einer Kausalität mit der Applikation. UE wurden als Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) dargestellt. Die Kodierung erfolgte mittels MedDRA, Version 21. UE wurden bei Auftreten nach Applikation der ersten Dosis des Prüfpräparats als „treatment emergent adverse events“ (TEAE) erfasst. Es wurden alle UE während der Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase erfasst.

UE wurden vom ärztlichen Prüfpersonal erfasst sowie durch die Teilnehmenden selbst mithilfe eines Patiententagebuchs.

Folgende UE wurden erfasst

- UE gesamt
- Schwerwiegende UE (SUE)
- Schwere UE
- Therapieabbruch aufgrund von UE

SUE waren definiert als UE, die zum Tod führten, lebensbedrohlich waren, die eine Hospitalisation bzw. eine Verlängerung der Hospitalisation erforderlich machten, die zu einer persistierenden bzw. signifikanten Behinderung bzw. Einschränkung führten oder die zu einer kongenitalen Anomalie/Geburtsdefekt bei Kindern von Eltern, die das Prüfpräparat erhalten haben, führten.

Schwere UE wurden gemäß „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE) Version 4.0 klassifiziert.

MYR202: UE wurden gemäß SAP ab dem ersten Tag der Einnahme der Studienmedikation (ab Tag der Randomisierung) bis zur letzten Visite der Nachbeobachtungsphase (Visite FU , Woche 48) erfasst. TEAE waren definiert als Ereignisse ab dem Zeitpunkt der Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation. Ein Ereignis vor der Behandlung war definiert als ein Ereignis, das vor der ersten Dosis auftrat. Ereignisse ohne Datum wurden als TEAE codiert. Es war neben der Darstellung für die gesamte Studiendauer eine separate Darstellung vorgesehen für UE jeweils in der Behandlungs- und in der Nachbeobachtungsphase für Teilnehmende mit mindestens einer Visite in der Nachbeobachtungsphase. Die Expositionszeiten wurden für Bulevirtid und Tenofovir pro Behandlungsarm separat berechnet.

Neben der oben genannten SUE-Definition waren alle UE oder Reaktionen, die zudem als wesentliches Ereignis aufgrund der medizinischen oder wissenschaftlichen Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals als SUE definiert. SUE nach Studienende bzw. nach der letzten Nachbeobachtungsvisite wurden nicht erfasst, ausgenommen Fälle, die nach Meinung des ärztlichen Prüfpersonals auf das Prüfpräparat oder andere Protokollprozeduren zurückzuführen waren. SUE in der Nachbeobachtungsphase wurden für die Teilnehmenden einzeln erfasst.

Gesondert sollen Reaktionen an der Injektionsstelle betrachtet werden.

MYR203: Neben der oben beschriebenen SUE-Definition konnten der Prüfarzt bzw. die Prüfarztin wichtige medizinische Ereignisse als SUE definieren, die auf Grundlage der medizinischen Erfahrung ohne eine medizinische Intervention zu einer der oben beschriebenen SUE-Definitionen führen.

Folgende UE wurden zusätzlich in dieser Studie erfasst: UE von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle.

- Erhebungszeitpunkte:
MYR202: Erhebung über die gesamte Studiendauer. Für Teilnehmende der Tenofovir-Vorbehandlungsphase wurde der Endpunkt zusätzlich an Tag -84, -28, -14, -1 vor Baseline (Randomisierung) erhoben.
MYR203: Erhebung über die gesamte Studiendauer.
- Auswertung:
MYR202: Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation.
MYR203: Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation.

MYR201: Es wurden über den gesamten Studienzeitraum UE erfasst. Die Operationalisierung war mit der der Studien MYR202 und MYR203 vergleichbar.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Validität und Patientenrelevanz:

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Der Endpunkt wird als valide angesehen.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 7.

Tabelle 7: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie MYR202

Studienphase Endpunkt	SCR				PreT				RV	Studienphase								Nachbeobachtungsphase (Follow-up)					Studien ende
	T -112/-28 bis -1	T -84	T -28	T -14	Base line	W1	W2	W4	W8	W12	W16	W20	W24	FU W1/ W25	FU W2/ W26	FU W4/ W28	FU W12/ W36	FU W24/ W48					
HDV-RNA ²⁾	x ¹⁾	x ³⁾			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				
HBV-DNA ⁴⁾	x	x ³⁾			x				x				x				x	x	x				
HBsAg ⁵⁾	x ⁶⁾	x ³⁾			x			x	x	x	x	x	x			x	x	x	x				
Anti-HBsAg-AK ⁷⁾	(x)												x ⁸⁾						x ⁸⁾				
HBeAg, Anti- HBeAg-AK	x												x ⁹⁾						x ⁹⁾				
Leberbiopsie ¹⁰⁾¹¹⁾	x												x										
Unerwünschte Ereignisse	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				
Todesfälle ¹²⁾	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				

¹⁾ Zum Screening Verwendung von Blutproben bei Raumtemperatur.

²⁾ Es erfolgte eine Quantifizierung der HDV-RNA mittels PCR.

³⁾ Nur bei Teilnehmenden, die eine Tenofovir-Vorbehandlung benötigten.

⁴⁾ Es erfolgte eine Quantifizierung der HBV-DNA mittels PCR.

⁵⁾ Quantifizierung erfolgt über ein Immunoassay.

⁶⁾ Bestimmung im lokalen Labor und nur qualitativ

⁷⁾ Es finden sich nur im Studienprotokoll Angaben zur Erhebung des Endpunkts.

⁸⁾ Erhebung des Endpunkts nur, wenn bei der Visite ein negatives Ergebnis bei der HBsAg-Quantifizierung vorlag.

⁹⁾ Erhebung während der Studie nur bei zum Screening HBeAg-positiven Personen.

¹⁰⁾ Nur durchgeführt in Studienzentren in Russland. Die Leberbiopsie konnte durch das ärztliche Prüfpersonal durch eine transiente Elastometrie (Fibroscan) ersetzt werden.

¹¹⁾ Zur Ermittlung der Fibrose-Schweregrade: Ishak-Fibrose-Score, Knodell-Fibrose-Score, Metavir-Fibrose-Score, Histologischer Aktivitätsindex, Metavir-Aktivitätsstufe

¹²⁾ Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit untersucht.

Abkürzungen: AK: Antikörper; DNA: Desoxyribonukleinsäure; FU: Follow up; HBeAg: Hepatitis B e antigen; HBsAg: Hepatitis B virus surface antigen; HBV: Hepatitis-B-Virus, HDV: Hepatitis-D-Virus, PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PreT: Vorbehandlungsphase; RNA: Ribonukleinsäure; RV: Randomisierungsvisite; SCR: Screeningphase; T: Tag; W: Woche

Tabelle 8: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie MYR203

Studiervisite (Woche) Endpunkt	SCR	Behandlungsphase													Nachbeobachtungsphase				
	W -4; -1	Base line	W1	W2	W4	W8	W12	W16	W20	W24	W28	W32	W40	W48/ EOT ¹⁾	EOT W2	EOT W4	EOT W8	EOT W12	EOT W24 ²⁾
HDV-RNA ³⁾	x ⁴⁾	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
HBV-DNA ⁵⁾		x		x	x		x			x		x		x				x	x
HBsAg ⁶⁾	x ⁷⁾⁸⁾	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Anti-HBsAg-AK	x ⁸⁾													x ⁹⁾					x ⁹⁾
HBeAg, Anti- HBeAg-AK	x									x				x ¹⁰⁾					x ¹⁰⁾
Leberbiopsie ¹¹⁾	x													x ¹²⁾					x ¹³⁾
Unerwünschte Ereignisse		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Todesfälle ¹⁴⁾		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

¹⁾ Sofern die/der Teilnehmende die Studie vor Woche 48 abbricht, soll – sofern möglich – die Visite zu Woche 48 durchgeführt werden.

²⁾ Sofern die/der Teilnehmende die Studie in der Nachbeobachtungsphase abbricht, soll – sofern möglich – die Visite zu Woche 72 durchgeführt werden.

³⁾ Es erfolgte eine Quantifizierung der HDV-RNA mittels PCR.

⁴⁾ Zum Screening Verwendung von Blutproben bei Raumtemperatur.

⁵⁾ Es erfolgte eine Quantifizierung der HBV-DNA mittels PCR.

⁶⁾ Die Quantifizierung erfolgte mit einem Immunoassay.

⁷⁾ Bestimmung nur qualitativ.

⁸⁾ Bestimmung im lokalen Labor.

⁹⁾ Erhebung des Endpunkts nur bei einem negativen HBsAg-Testergebnis zur Visite.

¹⁰⁾ Erhebung während der Studie nur bei zum Screening HBeAg-positiven Personen.

¹¹⁾ Zur Ermittlung der Fibrose-Schweregrade: Ishak-Fibrose-Score, Knodell-Fibrose-Score, Metavir-Fibrose-Score, Histologischer Aktivitätsindex, Metavir-Aktivitätsstufe.

¹²⁾ Durchzuführen nur für Gruppe D innerhalb +/- 7 Tage des Visitedatums.

¹³⁾ Durchzuführen nur für Gruppe A, B, C innerhalb +/-7 Tage des Visitedatums.

¹⁴⁾ Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit untersucht.

Abkürzungen: AK: Antikörper; DNA: Desoxyribonukleinsäure; EOT: Ende der Behandlung; HBeAg: Hepatitis B e antigen; HBsAg: Hepatitis B virus surface antigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; HDV: Hepatitis-D-Virus; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; RNA: Ribonukleinsäure; SCR: Screeningphase; W: Woche

2.4 Statistische Methoden

MYR202

Der statistische Analyseplan Version 2.0. (13. November 2018) wird als Zusatz zum Studienprotokoll angesehen. Version 1.0 ist auf den 24. Oktober 2018 datiert. Der SAP beruht primär auf dem deutschen Studienprotokoll Version 3.0 (25. Dezember 2017) und zum Teil auf der russischen Protokollversion 7.0 (28. September 2017). Die letzte Visite des letzten Teilnehmenden war am 31. Januar 2018, somit wurde die letzte Version des SAP nach Abschluss der Visiten des letzten Teilnehmenden erstellt. Die erste Version des Studienberichts ist vom 10. September 2019. Angaben zu Datenschnitten konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden, somit kann derzeit nicht abschließend geklärt werden, inwieweit eine Verzerrung in der Auswertung vorliegt.

Nachfolgend sind relevante Änderungen des SAP beschrieben. Eine Zuordnung zu den beschriebenen Protokolländerungen ist nicht vorgenommen worden.

Änderungen der im SAP beschriebenen Analysen:

- HDV-RNA-Spiegel: Veränderungen der HDV-RNA-Spiegel zu Woche 24 und Woche 48 gegenüber Baseline wurden als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt hinzugefügt.
- Anti-HBsAg-Antikörper: Da bei keinem Patienten bzw. keiner Patientin ein negatives HBsAg-Ergebnis während der Studie festgestellt wurde, wurde auf eine Auswertung verzichtet.

Relevante Änderungen statistischer Analysen nach Finalisierung des SAP:

- Länder- und Zentren-spezifische Verteilung der Patienten und Patientinnen: Nach Finalisierung des SAP wurde entschieden, die Patientenverteilung auf Länder- und Zentren-Ebene nicht darzustellen.
- Subgruppenanalyse: Während der Auswertung der Sicherheitsdaten wurde vom Sponsor entschieden, für einen Teilnehmenden die Visite zum vorzeitigen Beenden als Follow-up-Visite zu definieren, um den Teilnehmenden in eine Subgruppenauswertung für Teilnehmende mit mindestens einer Nachbeobachtungsvisite aufnehmen zu können.
- Änderung der Baseline-Definitionen: Am 18.02.2019 wurde entschieden, die Baseline-Definition für Gruppe D (Tenofovir allein) zu ändern, da nur das Datum der ersten Dosis für die drei Bulevirtid-Studienarme berichtet wurde. Diese konnten nicht für die Identifikation der Baseline-Werte für Gruppe D verwendet werden. Gemäß pU sei der Einfluss verschiedener Baseline-Definitionen für die Interventions- bzw. Kontrollarme vernachlässigbar.
- Baseline wurde daher folgendermaßen in der Datenanalyse definiert:
 - Wenn nicht anders angegeben, war der Baseline-Wert eines Parameters für die Interventionsarme (Gruppen A–C) definiert als letzter vorhandener Wert vor der ersten Dosis der Studienbehandlung. Für Gruppe D (Tenofovir) war der Baseline-Wert eines Parameters definiert als der letzte vorhandene Wert vor oder zum Zeitpunkt der Randomisierung.
 - Für die Klassifizierung der medizinischen Vorgeschichte und der begleitenden Medikationen in vorherig/begleitend wurde das Datum der ersten Bulevirtid-Behandlung (Interventionsarme A bis C) oder das Datum der Randomisierung (Gruppe D) als Baseline definiert.

Randomisierung

Gemäß Protokoll V.4.0 sollte eine permutierte Blockrandomisierung durchgeführt werden. Nach Implementierung der Version 5.0. (Einführung einer PK-Substudie) wurde eine zweite Randomisierung für die Studienzentren in Russland eingefügt. Es wurden insgesamt 25 Personen nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung zur PK-Substudie in die Bulevirtid-Behandlungsarme A–C randomisiert. Teilnehmende, die nicht an der Substudie teilnehmen wollten, wurden 1:1:1:1 in die Behandlungsarme A–D randomisiert. Dies erfolgte ohne Einsatz von permutierten Blöcken. Bulevirtid wurde zusammen mit Midazolam verabreicht und die PK-Profile für Bulevirtid wurden zu Tag 1–2 und Tag 14–15 erhoben. Die Patienten und Patientinnen wurden für diese Visiten stationär aufgenommen.

Die Randomisierung erfolgte mittels eines interaktiven Webdialogsystems (IWRS) in einem Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1 stratifiziert nach Land (Russland/Deutschland), unterzeichnetes Einverständnis zur PK-Substudie (ja/nein) und der Anwesenheit einer Leberzirrhose (ja/nein). Es bleibt unklar, wann eine Änderung der Stratifizierungsfaktoren erfolgte, da auch in der aktuellsten SAP-Version (V2.0: 13. November 2018) nur ein Stratifizierungsfaktor (Leberzirrhose: ja/nein) genannt wurde, obwohl keine Patienten bzw. Patientinnen mehr in die Studie eingeschlossen wurden (letzte Studienvisite: 31. Januar 2018).

Analysepopulationen

Modifiziertes Intention-To-Treat (mITT) (jeweils N = 28 je Behandlungsarm): Alle randomisierten Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Full Analysis Set (Behandlungsarm A: N = 28; Behandlungsarm D: N = 30): Auswertung gemäß der Behandlungszuordnung laut Randomisierungsplan.

Sicherheitsanalyseset (jeweils N = 28 je Behandlungsarm): Alle Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Statistische Analysen

Als Baseline war definiert der letzte nicht-fehlende Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation für die Behandlungsarme A–C. Für den Behandlungsarm D war Baseline entweder der letzte nicht-fehlende Wert vor oder am Tag der Randomisierung.

Wirksamkeit

Alle Wirksamkeitsendpunkte wurden anhand der mITT-Population ausgewertet.

Für die Wirksamkeitsendpunkte (inklusive primärer Endpunkt HDV-RNA-Ansprechen zu Woche 24 sowie zu Woche 48, HBV-Ansprechen, HBsAg-Ansprechen) wurden im Modul 4 post hoc Effektschätzer (relatives Risiko) und der p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet. Zudem wurde im SAP der a priori definierte zweiseitige Fischer-Exakt-Test für jeden Auswertzeitpunkt nicht-adjustiert und adjustiert (aufgrund Testung von drei Interventionsarmen zum Kontrollarm) zu jedem Auswertzeitpunkt durchgeführt. Da für die Nutzenbewertung nur der Interventionsarm A und der Kontrollarm D relevant sind, wird nur der nicht-adjustierte p-Wert angegeben.

Gemäß SAP gab es während des Studienverlaufs keine Personen mit negativen HBsAg-Ergebnissen, weshalb keine Auswertung zu Anti-HBsAg-Antikörpern durchgeführt wurde.

Es war vorgesehen, absolute und prozentuale Angaben zu HBeAg pro Visite anhand der Sicherheitspopulation für die Subgruppe der Teilnehmenden mit HBeAg-positivem Test zum Screening darzustellen.

Sicherheit

Alle Sicherheitsendpunkte wurden anhand der Sicherheitspopulation ausgewertet.

Eine deskriptive Auswertung soll für jeden Sicherheitsendpunkt durchgeführt werden. Eine Darstellung sollte zudem nach SOC und PT-Termen für jeden Behandlungsarm erfolgen. Es erfolgte eine Darstellung pro Studienphase und für die gesamte Studiendauer.

Für die Sicherheitsendpunkte wurden ebenfalls post hoc relative Risiken und der p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet.

Umgang mit fehlenden Werten

Für die Auswertung von Responder-Daten (Anteil an Teilnehmenden mit Ansprechen) wurde der „missing equals failure“-Ansatz (MEF: Teilnehmende mit fehlenden Daten werden als Nicht-Responder angesehen) angewandt.

Bei virologischen Ergebnissen wurde wie folgt vorgegangen:

- Werte unter der Detektionsgrenze werden als Null dokumentiert.
- Werte berichtet als „< x“ (unter der Bestimmungsgrenze (lower limit of quantification, LLOQ)) werden als die Hälfte des LLOQ-Wertes imputiert.
- Nicht messbare Werte werden als fehlend dokumentiert.
- Werte berichtet als „> x“ (über der Bestimmungsgrenze (upper limit of quantification, ULOQ)) werden als ULOQ dokumentiert.
- Für log-transformierte Werte werden fehlende Werte als Null dokumentiert.

Interimsanalysen:

Eine Interimsauswertung war vorgesehen, sobald 10 Personen pro Behandlungsarm 28 Tage einer Behandlung abgeschlossen hatten. Auf Grundlage der Ergebnisse wurde entschieden, ob Patienten bzw. Patientinnen mit einer Zirrhose ebenfalls an der Studie teilnehmen konnten.

Eine weitere Interimsanalyse war geplant, sobald alle randomisierten Patienten und Patientinnen eine 24-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen haben. Auf Grundlage dessen wurde eine Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit durchgeführt und ein Interimsstudienbericht erstellt.

Folgende Subgruppenanalysen waren vorgesehen:

- Teilnehmende mit Zirrhose zu Baseline
- Teilnehmende ohne Zirrhose zu Baseline
- Teilnehmende, die an mindestens einer Nachbeobachtungsvisite teilgenommen haben
- Teilnehmende, die zum Screening positiv auf HBeAg getestet wurden.

Eine Auswertestrategie konnte im SAP nicht identifiziert werden.

MYR203

Es existieren insgesamt 2 Amendments zum SAP, die nach SAP V2.0 (22. Januar 2019) erstellt wurden: Amendment 1: 22. Mai 2019 und Amendment 2: 13. August 2019. SAP Version 1 wurde

am 13. Dezember 2018 erstellt und nach der Implementierung der Kommentare des Sponsors aktualisiert zu Version 2.0. Angaben zu Datenschnitten konnten nicht identifiziert werden. Es wurde nur der SAP V2.0 in den Studienunterlagen eingereicht.

Es wurden in beiden Amendments des SAP V2.0 umfangreiche Änderungen vorgenommen. Der SAP wurde erst nach der letzten Visite des/r letzten Patienten/in (29. Mai 2018) erstellt. Die Fertigstellung des Studienberichts V1.0 war am 11. September 2019.

Relevante Änderungen im SAP-Amendment 1 (22. Mai 2019)

- Anpassung des Umgangs mit fehlenden Werten und nicht-quantifizierbaren Ergebnissen bezüglich Werten unter der Nachweisgrenze („lower limit of detection“ = LLOD) und LLOQ. Als Begründung wird die Anpassung an andere Studien des pU beim Umgang mit fehlenden Werten angegeben.
- Klarstellung bezüglich des Endpunkts HDV-RNA-Ansprechen: Werte < LLOD werden als Wert Null imputiert. Das bedeutet, ein HDV-negatives Testergebnis ist definiert als HDV-RNA-Wert Null oder unter der LLOD.
- Anpassung bzw. Klarstellung zur Auswertung sekundärer Wirksamkeitsendpunkte: Es sollte der Anteil an Personen mit HBsAg-Ansprechen zu Woche 24, 48, 72 ermittelt werden, analog zur Auswertung anderer vergleichbarer sekundärer Endpunkte.
- Umgang mit fehlenden Laborwerten wird angepasst an Umgang mit fehlenden Werten in anderen Studien des pU. Zusammenfassende Statistik wird pro Visite für hämatologische Parameter dargestellt.

Relevante Änderungen im SAP-Amendment 2 (13. August 2019)

- Umgang mit fehlenden Werten und Werten unter der LLOD:
 - Werte < LLOD werden als Wert Null imputiert
 - Log₁₀-transformierte Werte: Wenn die Nachweisgrenze (LLOD) über 1 liegt, werden Werte unter der Nachweisgrenze als 0 imputiert.
 - Log₁₀-transformierte Werte: Bei Parametern, bei denen die LLOD < 1 liegen, werden fehlende Werte aufgrund der nicht-transformierten Werte von 0 als log₁₀ (LLOD/2) imputiert.

Als Begründung wird eine Klarstellung und Korrektur der Regeln zum Umgang mit Werten < LLOD angegeben. Wenn LLOD < 1, kann dies bei einer log₁₀-Transformation dazu führen, dass log₁₀(< LLOD)-Werte größer sind als log (> LLOD), falls log (> LLOD) negativ ist und log₁₀(< LLOD) als 0 imputiert wurde.

- Neue Parameter post hoc eingefügt, um die Rate der Reduktion der HDV-RNA um $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml zu untersuchen, da dies der primäre Endpunkt der Studie MYR202 war. Dadurch ergäbe sich die Möglichkeit, eine integrierte Analyse der Wirksamkeit beider Studien für diesen Endpunkt als modifizierten kombinierten Endpunkt durchzuführen.
- Adjustiertes HDV-RNA-Ansprechen ($> 2 \log_{10}$ IU/ml HDV-RNA-Reduktion oder HDV-RNA negativ) zu Woche 24, 48, 72

Randomisierung

Für einen Teil der Patienten bzw. Patientinnen war die Teilnahme an einer PK-Substudie möglich. In die PK-Substudie wurden jeweils 10 der 15 Personen nach schriftlicher Einwilligung des

Patienten bzw. der Patientin in die Behandlungsarme B, C, F aufgenommen. Blutentnahmen für die Substudie fanden an den Tagen 1, 2, 14, 15 statt. Eine Hospitalisierung war notwendig.

Die Randomisierung in die vier Behandlungsarme der Phase 1 (jeweils 15 Teilnehmende pro Arm) sollte mithilfe eines IWRS durchgeführt werden. Es wurde vorgegeben, Teilnehmende der PK-Substudie bevorzugt in die Interventionsarme B und C (jeweils 10 Teilnehmende pro Arm) zu randomisieren. Die Randomisierung begann zunächst nur in die Behandlungsarme A–C mit einem Zusatz, dass Teilnehmende der PK-Substudie vorzugsweise in Arm B und C randomisiert werden sollten. Arm D wurde erst im Protokoll V 2.0 eingefügt. Die Randomisierungsliste enthielt die Gruppen A–D, jedoch war Arm D im System blockiert. Der Einschluss in Arm D (zusammen mit Gruppe A–C) begann erst nach dem Beginn der Studie und der Genehmigung der Protokolländerung.

Analysepopulationen

- Vollständiges Analysest („Full Analysis Set“ (FAS)) (N = 15 je Behandlungsarm): Alle randomisierten Patienten und Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung erfolgte nach der geplanten Behandlung (d. h. Teilnehmende wurden wie randomisiert ausgewertet).
- Sicherheitsanalyseset („Safety Analysis Set“ (SAS)) (N = 15 je Behandlungsarm): Alle Teilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (d. h. Teilnehmende wurden wie behandelt ausgewertet).

Statistische Auswerteverfahren

Wenn nicht anders beschrieben, wurde als Baseline-Wert der letzte nicht-fehlende Wert vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation verwendet. Da es sich um eine explorative Studie handelt, waren keine Adjustierungen für das multiple Testen vorgesehen.

Alle Analysen zu den Wirksamkeitsendpunkten wurden mit der FAS-Population durchgeführt. Es wurden deskriptive Auswertungen durchgeführt.

Wirksamkeit

Für die Wirksamkeitsendpunkte (inklusive primärer Endpunkt HDV-RNA-Ansprechen zu Woche 72 sowie zu Woche 48, adjustiertes HDV-RNA-Ansprechen, HBV-Ansprechen, HBsAg-Ansprechen, negatives HBsAg mit/ohne Antikörper) wurden im Modul 4 post hoc Effektschätzer (relatives Risiko) und der p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet. Zudem wurde im SAP der a priori definierte zweiseitige Fischer-Exakt-Test für jeden Auswertzeitpunkt nicht-adjustiert und adjustiert (aufgrund Testung von drei Interventionsarmen zum Kontrollarm) zu jedem Auswertzeitpunkt durchgeführt. Da für die Nutzenbewertung nur der Interventionsarm D und der Kontrollarm A relevant sind, wird nur der nicht-adjustierte p-Wert angegeben.

Sicherheit

Die Auswertung der Sicherheitsdaten erfolgte anhand der Sicherheitspopulation. Eine Darstellung sollte zudem nach SOC und PT-Termen für jeden Behandlungsarm erfolgen. Es erfolgte eine Darstellung post hoc pro Studienphase für die Zulassungsbehörde und a priori für die gesamte Studiendauer.

Für die Sicherheitsendpunkte wurden ebenfalls post hoc relative Risiken und der p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet.

Post hoc durchgeführte Auswertungen

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Studien untereinander zu ermöglichen, wurden post hoc für die EMA folgende für die Nutzenbewertung relevante Änderungen vorgenommen:

- Hinzufügen des adjustierten HDV-RNA-Ansprechens ($> 2 \log_{10}$ IU/ml HDV-RNA-Reduktion oder HDV-RNA-negativ) zu Woche 24, 48, 72
- Zusätzlich wurden die häufigsten UE separat für die Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase zusammengefasst dargestellt.

Umgang mit fehlenden Werten

Im Allgemeinen waren keine Imputationen von fehlenden Werten vorgesehen.

Die Auswertung anhand der FAS-Population erfolgte unter dem Ansatz MEF („missing equals failure“ = fehlende Werte werden als fehlend imputiert). Zusätzlich wurde eine Auswertung anhand der FAS-Population mit allen beobachteten Werten durchgeführt.

Umgang mit nicht quantifizierbaren Werten

- Werte unter der Detektionsgrenze (limit of detection, LLOD) werden mit 0 imputiert.
- Werte berichtet als „ $< x$ “ (limit of quantification, LLOQ) werden imputiert als halbe LLOQ.
- „Nicht messbare“ Daten werden als fehlend imputiert.
- Werte berichtet als „ $> x$ “ (über der obersten Bestimmungsgrenze, upper limit of quantification, ULOQ) werden imputiert als ULOQ.
- \log_{10} -transformierte Werte: Bei Parametern, bei denen die LLOD > 1 liegen, werden fehlende Werte aufgrund der nicht-transformierten Werte von 0 als 0 imputiert.
- \log_{10} -transformierte Werte: Bei Parametern, bei denen die LLOD < 1 liegen, werden fehlende Werte aufgrund der nicht-transformierten Werte von 0 als \log_{10} (LLOD/2) imputiert.

Interimsanalyse

Eine Interimsauswertung war geplant nach Ende der Nachbeobachtungsphase der Teilnehmenden der Behandlungsarme A–D für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte. Eine weitere Interimsanalyse war vorgesehen, sobald alle Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten zu Woche 24 für die Gruppen E–F verfügbar waren.

Statistische Auswertemethoden MYR201 (HDV)

Die Studie MYR201 wird ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt. Es handelt sich um eine explorative Substudie.

Änderungen im SAP

Der SAP wurde nach Einschluss des/r ersten Patienten/in (erste/r Patient/in, erste Visite: 13. Februar 2014) wie folgt geändert:

- Streichung einer Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt für die Per-Protocol-Population, da nur eine Person diesen erreichte

- Zusätzliche Sensitivitätsanalysen für Wirksamkeitsendpunkte: Virologisches Ansprechen: Ausschluss von Teilnehmenden mit negativen Baseline-Werten und Verwendung eines Schätzers für das Ansprechen für die letzte untersuchte Visite

Auswertepopulation

Alle randomisierten Patienten und Patientinnen: Diese Population wurde für die Darstellung der Patientenverteilung und Baselinecharakteristika verwendet.

Sicherheitspopulation (jeweils N = 8 je Behandlungsarm): Alle Teilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Full Analysis Set (FAS) (jeweils N = 8 je Behandlungsarm): Alle Teilnehmenden der Sicherheitspopulation.

Auswertestrategie

Es erfolgte eine deskriptive Auswertung aller Endpunkte. Bei virologischen Endpunkten wurde für jeden negativen Wert (null) mit eins imputiert. Der Anteil an Personen mit virologischem Ansprechen wurde mittels des zweiseitigen exakten Fischer-Tests mit einem Alfa-Niveau von 5 % ausgewertet. Falls möglich, sollte zusätzlich das Odds Ratio mittels logistischer Regression berechnet werden.

Fehlende Daten wurden als Nicht-Responder gewertet.

UE wurden nach Systemorganklassen und Preferred Terms ausgewertet.

Im Modul 4 des Nutzendossiers wurden post hoc zusätzlich für alle Endpunkte relative Risiken und der p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet.

Eine Interimsanalyse war geplant, sobald alle 24 Patienten und Patientinnen die ersten 24 Wochen der Studienbehandlung abgeschlossen haben.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 9: Verzerrungspotential der Studien MYR202 und MYR203

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient/in	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
MYR202	Nein ¹⁾²⁾	Unklar ³⁾	Nein ⁴⁾	Nein ⁴⁾	Ja ⁵⁾⁶⁾	Nein	Hoch
MYR203	Nein ²⁾⁷⁾	Unklar ⁸⁾	Nein ⁴⁾	Nein ⁴⁾	Ja ⁵⁾⁹⁾	Nein	Hoch

¹⁾ Ursprünglich war vorgesehen, eine permutierte Blockrandomisierung vorzunehmen. Nach Einführung einer PK-Substudie wurden 25 (20,8 %) der 120 Teilnehmenden 1:1:1 in die Behandlungsarme A–C randomisiert. Teilnehmende ohne Einverständniserklärung für die Substudie wurden auf die Behandlungsarme A–D randomisiert. Hierbei erfolgte eine Randomisierung ohne die geplanten Blöcke. Die Randomisierung erfolgte mittels eines interaktiven Webdialogsystems (IWRs) in einem Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1 stratifiziert nach Land (Russland, Deutschland), unterzeichnetem Einverständnis zur PK-Substudie (ja/nein) und der Anwesenheit einer Leberzirrhose (ja/nein). Es bleibt unklar, wann eine Änderung der

Stratifizierungsfaktoren erfolgte, da auch in der aktuellsten SAP-Version (V2.0: 13. November 2018) nur ein Stratifizierungsfaktor (Leberzirrhose: ja/nein) genannt wurde, obwohl alle Studienteilnehmenden die Studie bereits abgeschlossen/abgebrochen hatten (letzte Studienvsiste: 31. Januar 2018).

- ²⁾ Durch Zustimmung einer Teilnahme an der PK-Substudie wird der Patient bzw. die Patientin in einen der Interventionsarme randomisiert. Eine Teilnahme im Kontrollarm ist damit ausgeschlossen. Aus diesem Grund ist eine zufällige Verteilung der Teilnehmenden in die Behandlungsarme, die eigentlich dem Randomisierungsprinzip entspricht, nicht mehr möglich, da die Möglichkeit zur aktiven Entscheidung für eine Zuteilung in einen der drei Interventionsarme besteht.
- ³⁾ Es kann nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit eine adäquate Allokation in die Behandlungsarme durchgeführt wurde. Der pU führt aus, dass zur Erhöhung der Rekrutierung von Patienten/Patientinnen in die PK-Studie die Reihenfolge der Randomisierungsliste nicht eingehalten wurde. Des Weiteren seien zwei Teilnehmende aus Behandlungsarm D den Behandlungsarmen A und C zugeteilt worden, um die Mindestanforderung von 10 Personen je Behandlungsarm für die Interimsanalyse zu erfüllen.
- ⁴⁾ Offenes Studiendesign
- ⁵⁾ Es konnten keine Angaben zum Datenschnitt identifiziert werden.
- ⁶⁾ Es wurden umfangreiche Änderungen nach der letzten Studienvsiste (31. Januar 2018) in der Auswertestrategie verschiedener Endpunkte vorgenommen. Insgesamt geben die Änderungen im SAP nach der letzten Studienvsiste des/r letzten Patienten/in, der unklare Zeitpunkt des Datenschnittes und das offene Studiendesign Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Auswertung.
- ⁷⁾ Die Randomisierung in die vier Behandlungsarme der Phase 1 (N = 60, jeweils 15 Personen pro Arm) wurde mithilfe eines IWRS durchgeführt. Es wurde der Software vorgegeben, Teilnehmende der PK-Substudie bevorzugt in die Interventionsarme B und C (jeweils 10 Teilnehmende pro Arm) zu randomisieren.
- ⁸⁾ Eine gleichmäßige Zuteilung der Studienteilnehmenden auf alle vier Studienarme war zu Studienbeginn durch die Zulassungsbehörde blockiert, sodass zunächst nur in die Studienarme A–C randomisiert wurde. Bis zum Beginn des Einschlusses in Behandlungsarm D wurden bereits 35 der 60 (58,3 %) Teilnehmenden in die Studie eingeschlossen. Zusätzlich seien die meisten Patienten und Patientinnen, die nicht an der PK-Substudie teilnehmen, in den Behandlungsarm D randomisiert worden, um ein Zuteilungsverhältnis von 1:1:1:1 zu garantieren. Es bleibt unklar, inwieweit eine adäquate zufällige Verteilung der Teilnehmenden in die Behandlungsarme durch unterschiedliche Gewichtungen der Randomisierungsabfolge gewährleistet war.
- ⁹⁾ Änderungen nach der letzten Studienvsiste (29. Mai 2018) waren umfassend und dienten überwiegend der Angleichung an andere Studien des pU (Umgang mit fehlenden und nicht quantifizierbaren Daten, Hinzufügen des Endpunkts adjustiertes HDV-RNA-Ansprechen). Zwar können einige Änderungen, wie das Angleichen der Operationalisierung an andere Studien, nachvollzogen werden, jedoch gibt es in der Gesamtschau Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Auswertung, aufgrund der umfassenden Änderungen nach der letzten Visite des letzten Teilnehmenden, des unklaren Zeitpunkts des Datenschnittes, des offenen Studiendesigns und des explorativen Charakters der Studie.

Abkürzungen: HDV: Hepatitis D; IWRS: Interaktives Webdialogsystem; PK: Pharmakokinetik; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RNA: Ribonukleinsäure, SAP: Statistischer Analyseplan

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für beide Studien als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 10 und Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 10: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie MYR202

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Virologisches Ansprechen (HDV-RNA)	Nein ¹⁾²⁾	Ja ³⁾	Ja ⁵⁾	Nein	Hoch
Serologisches Ansprechen (HBsAg)	Nein ¹⁾²⁾	Ja ³⁾	Ja ⁵⁾⁶⁾	Nein	Hoch
HBeAg	Nein ¹⁾²⁾	Ja ³⁾	Nein ⁷⁾	Nein	Unklar
Unerwünschte Ereignisse	Nein ¹⁾	Ja ⁴⁾	Nein ⁷⁾	Nein	Hoch

¹⁾ Offenes Studiendesign

²⁾ Es kann bei dem Laborparameter nicht abschließend geklärt werden, inwieweit eine fehlende Verblindung Einfluss auf das Verzerrungspotential hat.

- ³⁾ mITT-Population: Alle randomisierten Patienten und Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Nur im Behandlungsarm D erhielten 2 (6,7 %) der Teilnehmenden nicht die Studienmedikation. Es wird von einem nur geringen Verzerrungspotential ausgegangen.
- ⁴⁾ Sicherheitspopulation: Alle randomisierten Patienten und Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Nur im Behandlungsarm D erhielten 2 (6,7 %) der Teilnehmenden nicht die Studienmedikation. Es wird von einem nur geringen Verzerrungspotential ausgegangen.
- ⁵⁾ Es wurden umfangreiche Änderungen in der Auswertestrategie der Wirksamkeitsendpunkte nach der letzten Studienvisite beschlossen. Die Änderungen dienen überwiegend der besseren Vergleichbarkeit der Studien. Jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine ergebnisgesteuerte Auswertung und Berichterstattung aufgrund des offenen Studiendesigns, der umfangreichen Änderungen nach der letzten Studienvisite und des unklaren Zeitpunkts des Datenschnitts vorgenommen wurden.
- ⁶⁾ Im SAP wurde eine Auswertung zu Antikörpern gegen HBsAg wieder entfernt, da bei der Auswertung festgestellt wurde, dass keine Antikörper im Studienverlauf auftraten.
- ⁷⁾ Zwar wurden umfangreiche Änderungen in der Auswertestrategie vorgenommen, diese betrafen jedoch nicht den Endpunkt.

Abkürzungen: HDV: Hepatitis D; HBsAg: Hepatitis B surface antigen; HBeAg: Hepatitis B e-Antigen; mITT: modified Intention to treat; RNA: Ribonukleinsäure; SAP: Statistischer Analyseplan

Tabelle 11: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie MYR203

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Virologisches Ansprechen (HDV-RNA)	Nein ¹⁾²⁾	Ja ³⁾	Ja ⁵⁾	Nein	Hoch
Virologisches Ansprechen (HBV-DNA)	Nein ¹⁾²⁾	Ja ³⁾	Ja ⁵⁾	Nein	Hoch
Serologisches Ansprechen (HBsAg)	Nein ¹⁾²⁾	Ja ³⁾	Ja ⁵⁾	Nein	Hoch
HBeAg	Nein ¹⁾²⁾	Ja ³⁾	Ja ⁵⁾⁶⁾	Nein	Hoch
Unerwünschte Ereignisse	Nein ¹⁾	Ja ⁴⁾	Nein ⁷⁾	Nein	Hoch

¹⁾ Offenes Studiendesign

²⁾ Es kann bei dem Laborparameter nicht abschließend geklärt werden, inwieweit eine fehlende Verblindung Einfluss auf das Verzerrungspotential hat.

³⁾ FAS-Population: Alle randomisierten Patienten und Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Es erhielten alle die Studienmedikation.

⁴⁾ Sicherheitspopulation: Alle randomisierten Patienten und Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle randomisierten Patienten und Patientinnen erhielten die Studienmedikation.

⁵⁾ Es wurden umfangreiche Änderungen in der Auswertestrategie der Wirksamkeitsendpunkte nach der letzten Visite des letzten Teilnehmenden beschlossen. Die Änderungen dienen überwiegend der besseren Vergleichbarkeit der Studien. Jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine ergebnisgesteuerte Auswertung und Berichterstattung aufgrund des offenen Studiendesigns, der umfangreichen Änderungen nach der letzten Visite des/r letzten Patienten/in und des unklaren Zeitpunkts des Datenschnitts vorgenommen wurden.

⁶⁾ Es konnten keine Angaben zur Auswertestrategie im SAP oder Studienprotokoll zu HBeAg identifiziert werden.

⁷⁾ Zwar wurden umfangreiche Änderungen in der Auswertestrategie vorgenommen, diese betrafen jedoch nicht den Endpunkt.

Abkürzungen: DNA: Desoxyribonukleinsäure; FAS: Full analysis set; HBV: Hepatitis B; HDV: Hepatitis D; HBsAg: Hepatitis B surface antigen; HBeAg: Hepatitis B e-Antigen; ITT: Intention to treat; RNA: Ribonukleinsäure, SAP: Statistischer Analyseplan

In Tabelle 12 ist das Verzerrungspotential für die Studie MYR201 (HDV) auf Studienebene dargestellt. Für die Studie wird das Verzerrungspotential als hoch angesehen.

Tabelle 12: Verzerrungspotential der Studie MYR201 (HDV)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient/in	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
MYR201	Ja ¹⁾²⁾	Ja ¹⁾	Nein ³⁾	Nein ³⁾	Nein	Nein	Hoch

¹⁾ Die Randomisierungssequenz wurde von einem unabhängigen Biostatistiker entwickelt, der nicht in die Rekrutierung von Patienten und Patientinnen involviert war. Der Zugang zur Randomisierungsliste war nur dem Personal in einem Auftragsforschungsinstitut vorbehalten.

²⁾ Im Behandlungsarm B sollte eine PK-Substudie mit 4 Personen durchgeführt werden, die zufällig ausgesucht werden sollten.

³⁾ Offenes Studiendesign

Abkürzungen: HDV: Hepatitis D; PK: Pharmakokinetik

Tabelle 13: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie MYR201 (HDV)

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Virologisches Ansprechen (HDV-RNA)	Nein ¹⁾²⁾	Ja ³⁾	Nein ⁵⁾	Nein	Unklar
Virologisches Ansprechen (HBV-DNA)	Nein ¹⁾²⁾	Ja ³⁾	Nein ⁵⁾	Nein	Unklar
Serologisches Ansprechen (HBsAg)	Nein ¹⁾²⁾	Ja ³⁾	Nein ⁵⁾	Nein	Unklar
Unerwünschte Ereignisse	Nein ¹⁾	Ja ⁴⁾	Nein ⁵⁾	Nein	Hoch

¹⁾ Offenes Studiendesign

²⁾ Es kann bei dem Laborparameter nicht abschließend geklärt werden, inwieweit eine fehlende Verblindung Einfluss auf das Verzerrungspotential hat.

³⁾ FAS-Population: Alle Teilnehmenden, die die Studiendosis erhalten haben. Alle randomisierten Patienten und Patientinnen erhielten die Studienmedikation.

⁴⁾ Sicherheitspopulation: Alle Teilnehmenden, die die Studiendosis erhalten haben. Alle randomisierten Patienten und Patientinnen erhielten die Studienmedikation.

⁵⁾ Es wurden Änderungen im SAP vorgenommen, diese betrafen jedoch nicht die primäre Auswertung der Endpunkte.

Abkürzungen: DNA: Desoxyribonukleinsäure; FAS: Full analysis set; HBV: Hepatitis B; HDV: Hepatitis D; HBsAg: Hepatitis B surface antigen; ITT: Intention to treat; RNA: Ribonukleinsäure; SAP: Statistischer Analyseplan

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Behandlungsarme A und D der Studie MYR202 und der Behandlungsarme A und D der Studie MYR203 dargestellt.

Die Studie MYR201 (Studienarm A und C) wird ergänzend zur Studie MYR203 berichtet.

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Die Studiencharakteristika beider Studien (MYR202 und MYR203) sind in Tabelle 14 dargestellt.

Wesentliche Protokollverletzungen konnten nur für die Studie MYR203 pro Behandlungsarm identifiziert werden. Für die Studie MYR202 wurden diese nur für die gesamte Studienpopulation berichtet. Es gab 62 wesentliche Protokollverletzungen: 16 Protokollverletzungen bezüglich der Ein-/Ausschlusskriterien, 23 bezüglich der Administration der Studienmedikation (davon 14 bezüglich verpasster Administration), 12 bezüglich Laboruntersuchungen, 9 bezüglich Studienvisiten. Eine Darstellung für jeden Behandlungsarm konnte nicht identifiziert werden.

Tabelle 14: Allgemeine Angaben zu den Studien MYR202 und MYR203

Studie	MYR202		MYR203	
	Arm A: Bulevirtid 2 mg + Tenofovir n (%)	Arm D: Tenofovir n (%)	Arm D: Bulevirtid 2 mg n (%)	Arm A: Peg-IFN-alfa 2a n (%)
Randomisiert	28	30	15	15
Prüfmedikation nicht erhalten	0 (0,0)	2 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prüfmedikation erhalten	28 (100,0)	28 (93,3)	15 (100,0)	15 (100,0)
Abschluss der Behandlungsphase	28 (100,0)	25 (83,3)	k. A.	k. A.
Abschluss der gesamten Studienphase	28 (100,0)	25 (83,3)	13 (86,7)	10 (66,7)
Analysepopulationen				
Sicherheitsanalysepopulation	28 (100,0)	28 (93,3)	15 (100,0)	15 (100,0)
mITT-Population	28 (100,0)	28 (93,3)	n. r.	n. r.
FAS-Population	n. r.	n. r.	15 (100,0)	15 (100,0)
PK-Substudie	9 (32,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Studie vorzeitig abgebrochen	0 (0,0)	3 (10,7)	2 (13,3)	5 (33,3)
<u>Abbruch der Studie</u>				
Aufgrund von UE	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (13,3)
Krankheitsprogression	0 (0,0)	1 (3,3)	-	-
Lost to Follow-up	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (6,7)
Protokollverletzung	-	-	-	-
Entzug der Einverständniserklärung	0 (0,0)	1 (3,3)	1 (6,7)	1 (6,7)
Schwangerschaft	-	-	0 (0,0)	1 (6,7)
Andere	0 (0,0)	1 (3,3)	-	-
<u>Wesentliche Protokollverletzungen</u>	k. A.	k. A.	<u>4 (26,7)</u>	<u>5 (33,3)</u>
Ein-/Ausschlusskriterien			0 (0,0)	1 (6,7)
Studienmedikation			0 (0,0)	1 (6,7)
Begleittherapie			1 (6,7)	2 (13,3)
Ganze Visite ¹⁾			3 (20,0)	1 (6,7)

Studie	MYR202		MYR203	
	Arm A: Bulevirtid 2 mg + Tenofovir n (%)	Arm D: Tenofovir n (%)	Arm D: Bulevirtid 2 mg n (%)	Arm A: Peg-IFN-alfa 2a n (%)
Laboruntersuchungen Andere			1 (6,7) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0)
Mediane Behandlungsdauer Wochen (min; max) ²⁾ Bulevirtid 2 mg/tgl. Tenofovir bzw. Peg-IFN-alfa-2a	24,1 (23,9; 36,7) 50,1 (29,6; 61,6) ³⁾	n. r. 60,0 (4,1; 61,1) ³⁾	48,0 (24,1; 48,1) n. r.	n. r. 47,1 (23,1; 47,3) ⁴⁾
Mediane Beobachtungsdauer Wochen (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

¹⁾ Visite außerhalb des Zeitfensters oder nicht korrekt durchgeführt.

²⁾ Es wurden jeweils für das Prüfpräparat (Bulevirtid 2 mg/tgl., Tenofovir, Peg-IFN-alfa-2a) Angaben zur Expositionsdauer gemacht.

³⁾ Angaben zu Tenofovir

⁴⁾ Angaben zu Peg-IFN-alfa-2a

Abkürzungen: FAS: Full analysis set; k. A.: keine Angabe; mITT; modified Intention to treat; n. r.: nicht relevant; PK: Pharmakokinetik; UE: Unerwünschte Ereignisse

Der Studienverlauf für die Studie MYR202 ist in Abbildung 1 dargestellt.

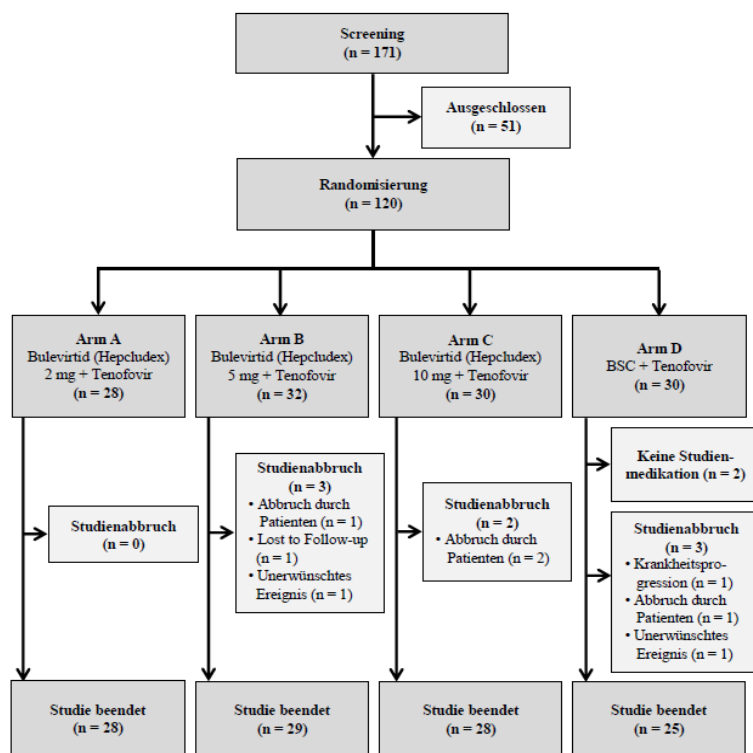


Abbildung 1: Flow-Chart für die Studie MYR202 [16]

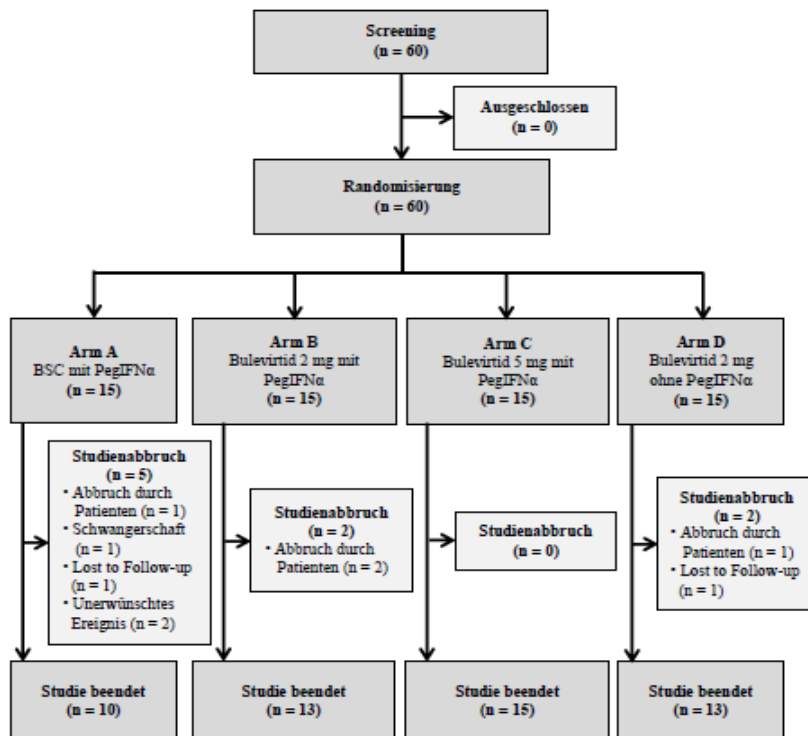


Abbildung 2: Flow-Chart für die Studie MYR203 [16]

In Tabelle 15 ist die Charakterisierung der Studienpopulation der Studien MYR202 und MYR203 dargestellt.

In der Studie MYR202 waren Patientinnen und Patienten im Durchschnitt 39 Jahre alt (Behandlungsarm A 39,4 Jahre vs. Studienarm D 38,5 Jahre), wobei im Interventionsarm A (Bulevirtid 2 mg/tgl. + Tenofovir) der Anteil an weiblichen Teilnehmern bei 46,4 % lag, im Vergleich zu 28,6 % im Kontrollarm (Tenofovir). Im Interventionsarm A wurden mit 21,4 % mehr Teilnehmende mit einer früheren Alkoholabhängigkeit eingeschlossen als im Kontrollarm D (3,6 %). Zum Zeitpunkt der Studie war keine Person alkohol- oder drogenabhängig.

Es gab etwas mehr vorbehandelte Teilnehmende im Interventionsarm mit 85,7 % als im Kontrollarm D (78,6 %). Der Anteil an Personen im Interventionsarm A im Vergleich zum Kontrollarm D mit einer Vorbehandlung mit Immunstimulantien lag bei 71,4 % vs. 64,3 % und einer systemischen antiviralen Therapie bei 46,4 % vs. 32,1 %, insbesondere Tenofovir wurde häufig im Interventionsarm (Interventionsarm A: 21,4 % vs. Kontrollarm D: 10,7 %) und Entecavir im Kontrollarm eingesetzt (Interventionsarm A: 14,3 % vs. Kontrollarm D: 21,4 %).

In der Studie MYR203 wurden in den Interventionsarm mehr weibliche Patienten (66,7 %) als in den Kontrollarm (26,7 %) eingeschlossen. Das Durchschnittsalter war im Interventionsarm höher (42,0 (SD: 9,6) als im Kontrollarm (34,1 (7,0) Jahre). Geringfügig höher war im Interventionsarm auch das mediane Alter (39,0 (min; max: 26; 62) Jahre) im Vergleich zum Kontrollarm (35,0 (20; 48) Jahre). In beiden Behandlungsarmen erhielten wenige Personen eine Vortherapie (Interventionsarm: 13,3 % vs. Kontrollarm: 26,7 %), darunter am häufigsten Peg-IFN-alfa-2a im Kontrollarm (Interventionsarm: 0,0 % vs. Kontrollarm: 13,3 %). Eine Vorbehandlung mit Tenofovir erhielt nur im Kontrollarm A eine Person (6,7 %).

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie MYR202 (Sicherheitspopulation) und MYR203 (FAS)

	MYR202		MYR203	
	Arm A: Bulevirtid 2 mg/tgl. + Tenofovir N = 28	Arm D: Tenofovir N = 28	Arm D: Bulevirtid 2 mg N = 15	Arm A: Peg-IFN-alfa- 2a N = 15
<i>Alter (Jahre)</i>				
Mittelwert (SD)	39,4 (8,3)	38,5 (8,7)	42,0 (9,6)	34,1 (7,0)
Median (min; max)	38,0 (21; 64)	37,0 (26; 63)	39,0 (26; 62)	35,0 (20; 48)
<i>Geschlecht, n (%)</i>				
Weiblich	13 (46,4)	8 (28,6)	4 (26,7)	10 (66,7)
Männlich	15 (53,6)	20 (71,4)	11 (73,3)	5 (33,3)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>				
Kaukasier/weiß	21 (75,0)	23 (82,1)	15 (100,0)	14 (93,3)
Asiatisch	7 (25,0)	5 (17,9)	0 (0,0)	1 (6,7)
Andere	-	-	-	-
<i>Region, n (%)</i>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Europa, Naher Osten, Afrika				
Nordamerika				
Lateinamerika				
Asien/Pazifik				
<i>Substanzmissbrauch, n (%)</i>				
Alkohol-Atemtest				
Negativ	28 (100,0)	28 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)
Positiv	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Alkoholabhängigkeit				
Alkoholabhängig	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ehemals alkoholabhängig	6 (21,4)	1 (3,6)	1 (6,7)	2 (13,3)
Nicht alkoholabhängig	22 (78,6)	27 (96,4)	14 (93,3)	13 (86,7)
Drogenmissbrauch				
Drogenmissbrauch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ehemals Drogenmissbrauch	2 (7,1)	1 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kein Drogenmissbrauch	26 (92,9)	27 (96,4)	15 (100,0)	15 (100,0)
Nikotinabhängigkeit				
Nikotinabhängig	3 (10,7)	5 (17,9)	2 (13,3)	3 (20,0)
Ehemals nikotinabhängig	1 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht nikotinabhängig	24 (85,7)	23 (82,1)	13 (86,7)	12 (80,0)
<i>Vorhergehende Therapien vor Studienbeginn, n (%)^{1) 2)}</i>				
Immunstimulantien	24 (85,7)	22 (78,6)	2 (13,3)	4 (26,7)
Peginterferon alfa-2a	20 (71,4)	18 (64,3)	1 (6,7)	4 (26,7)
Interferon alfa-2b	10 (35,7)	11 (39,3)	0 (0,0)	2 (13,3)
Interferon	3 (10,7)	2 (7,1)	1 (6,7)	1 (6,7)
Systemische antivirale Therapie	4 (14,3)	4 (14,3)	0 (0,0)	1 (6,7)
Tenofovir Disoproxil	13 (46,4)	9 (32,1)	0 (0,0)	1 (6,7)
Entecavir	6 (21,4)	3 (10,7)	0 (0,0)	1 (6,7)
Anästhetika	4 (14,3)	6 (21,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Analgetika	4 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	3 (10,7)	2 (7,1)	-	-

	MYR202		MYR203	
	Arm A: Bulevirtid 2 mg/tgl. + Tenofovir N = 28	Arm D: Tenofovir N = 28	Arm D: Bulevirtid 2 mg N = 15	Arm A: Peg-IFN-alfa- 2a N = 15
<i>Krankheitsdauer in Jahren, MW (SD) oder Median (min; max) Zeit ab Diagnose bis Randomisierung</i>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Leberzirrhose zu Baseline, n (%)</i>			k. A.	k. A.
Ja	15 (53,6)	13 (46,4)		
Nein	13 (46,4)	15 (53,6)		

¹⁾ Mind. 10 % je Behandlungsarm in einem der Studienarme

²⁾ MYR203: Sicherheitspopulation

Abkürzungen: FAS: Full analysis set; k. A.: keine Angabe; Peg-IFN: pegyliertes Interferon

Die Ergebnisse zu den serologischen Tests zur Screening-Visite sind in Tabelle 16 dargestellt.

In der Studie MYR202 wiesen die meisten Teilnehmer bzw. Teilnehmerinnen ein HBeAg-negatives Testergebnis auf. Der Anteil an Personen im Arm A (Bulevirtid 2 mg/tgl. + Tenofovir) war mit 78,6 % geringer als im Arm D (Tenofovir) mit 96,4 %. Der Anteil an negativen Anti-HBeAg-Antikörpern im Arm A (Bulevirtid 2 mg/tgl. + Tenofovir) war höher (28,6 %) als im Arm D (Tenofovir) mit 7,1 %, die meisten Patienten/Patientinnen waren in beiden Studienarmen Anti-HBeAg-AK-positiv. Für 7,1 % (Arm A) bzw. 14,3 % (Arm D) der Teilnehmenden liegen keine Angaben zum Anti-HBeAg-Antikörperstatus vor. Es konnten keine Angaben zu Anti-HBsAg-AK identifiziert werden. Alle Personen waren HBsAg-positiv und es konnten bei allen Teilnehmenden Anti-HCV-Antikörper nachgewiesen werden. Der Anteil an Personen mit Anti-HCV-Antikörpern und HCV-RNA-Testergebnis war vergleichbar, jedoch fehlen Angaben bei 67,9 % des Interventionsarms und 71,4 % des Kontrollarms zu HCV-RNA.

In der Studie MYR203 war der Anteil an Personen mit HBeAg-negativem Testergebnis im Arm A (Peg-IFN-alfa-2a) mit 93,3 % höher als im Arm D (Bulevirtid 2 mg/tgl.) mit 80,0 %. Bis auf eine Person waren alle Teilnehmenden im Arm A (Peg-IFN-alfa-2a) mit 93,3 % Anti-HBeAg-AK-positiv, während der Anteil im Arm D (Bulevirtid 2 mg) niedriger war (66,7 %). Der Anteil an Personen mit positiven Anti-HCV-AK war in der Studie MYR203 im Arm A (Peg-IFN-alfa-2a) mit 26,7 % höher als im Arm D (Bulevirtid 2 mg/tgl.) mit 13,3 %. Der Anteil an Teilnehmenden mit positivem HBsAg, negativem Anti-HBsAg-AK, positivem Anti-HDV-AK, negativem Anti-HIV-AK und positivem HDV-RNA-Testergebnis sowie negativer HCV-RNA war identisch zwischen den Behandlungsarmen. Es fehlen Angaben von jeweils 53,3 % in beiden Behandlungsarmen zum HCV-RNA-Testergebnis.

Tabelle 16: Serologische Tests; Studie MYR202 (Sicherheitspopulation) und MYR203 (FAS)

Studie	MYR202		MYR203	
	Arm A: Bulevirtid 2 mg/tgl. + Tenofovir N = 28 n (%)	Arm D: Tenofovir N = 28 n (%)	Arm D: Bulevirtid 2 mg/tgl. N = 15 n (%)	Arm A: Peg-IFN-alfa-2a N = 15 n (%)
Serologischer Test zum Screening				
HBeAg				
Negativ	22 (78,6)	27 (96,4)	12 (80,0)	14 (93,3)
Positiv	6 (21,4)	1 (3,6)	3 (20,0)	1 (6,7)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anti-HBeAg-AK				
Negativ	8 (28,6)	2 (7,1)	5 (33,3)	1 (6,7)
Positiv	18 (64,3)	22 (78,6)	10 (66,7)	14 (93,3)
Fehlend	2 (7,1)	4 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
HBsAg				
Negativ	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Positiv	28 (100,0)	28 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anti-HBsAg-AK				
Negativ	k. A.	k. A.	15 (0,0)	15 (00,0)
Positiv	k. A.	k. A.	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlend	k. A.	k. A.	0 (0,0)	0 (0,0)
Anti-HCV-AK				
Negativ	23 (82,1)	24 (85,7)	13 (86,7)	11 (73,3)
Positiv	5 (17,9)	4 (14,3)	2 (13,3)	4 (26,7)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anti-HDV-AK				
Negativ	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Positiv	28 (100,0)	28 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anti-HIV-AK				
Negativ	28 (100,0)	28 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)
Positiv	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
HDV-RNA				
Negativ	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Positiv	28 (100,0)	28 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
HCV-RNA				
Negativ	9 (32,1)	8 (28,6)	7 (46,7)	7 (46,7)
Positiv	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlend	19 (67,9)	20 (71,4)	8 (53,3)	8 (53,3)

Abkürzungen: AK: Antikörper; HBsAg: Hepatitis B surface antigen; HBeAg: Hepatitis B e-Antigen; HCV: Hepatitis C; HDV: Hepatitis D; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; k. A.: keine Angabe; Peg-IFN: pegyliertes Interferon; RNA: Ribonukleinsäure

Exposition mit der Studienmedikation

In Tabelle 17 sind die Expositionsdaten für Bulevirtid bzw. Tenofovir (Studie MYR202) und Peg-IFN-alfa-2a (Studie MYR203) beschrieben.

Studie MYR202: Für den Interventionsarm wurde eine mediane Expositionszeit von 24,1 (min; max: 23,9; 36,7) Wochen angegeben. Die Behandlungsdauer sollte gemäß Studienprotokoll 24 Wochen nicht übersteigen; unklar bleibt, wie sich ein Maximalwert von 36,7 Wochen ergibt.

Für Tenofovir wurden für beide Behandlungsarme Angaben zur Expositionsdauer für nur 24 (85,7 %) Teilnehmende des Behandlungsarms A bzw. für 23 (82,1 %) Personen des Behandlungsarms D gemacht. Die mediane Expositionsdauer für den Interventionsarm (Bulevirtid 2 mg/tgl. + Tenofovir) lag bei 50,1 (min; max: 29,6; 61,6) und des Kontrollarms (Tenofovir) bei 60,0 (4,1; 61,1) Wochen. Ein Teil der Studienpopulation erhielt vor Randomisierung eine bis zu 12-wöchige Vorbehandlung mit Tenofovir. Es konnten keine Informationen zu Expositionszeiten von Tenofovir in beiden Behandlungsarmen ab Randomisierung (Baseline), zur Anzahl an Unterbrechungen, Dosis-Intensivität, Gesamtdosis identifiziert werden.

Ebenfalls konnten für beide Behandlungsarme keine Angaben zur gesamten Beobachtungsdauer (Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase) identifiziert werden.

In der Studie MYR203 war die mediane Expositionszeit im Interventionsarm D (Bulevirtid 2 mg/tgl.) 48,0 (24,1; 48,3) Wochen bzw. im Kontrollarm A (Peg-IFN-alfa-2a) 47,1 (23,1; 47,3) Wochen. Angaben zur gesamten Studiendauer (Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase) konnten nicht identifiziert werden.

Tabelle 17: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie MYR202 (Sicherheitspopulation), MYR203 (Sicherheitspopulation)

Studie	MYR202		MYR203	
	Arm A: Bulevirtid 2 mg + Tenofovir N = 28	Arm D: Tenofovir N = 28	Arm D: Bulevirtid 2 mg N = 15	Arm A: Peg-IFN-alfa- 2a N = 15
Expositionsdaten zu Bulevirtid ¹⁾				
Dauer der Exposition (Wochen) ¹⁾				
n	28	n. r.	15	n. r.
MW (SD)	24,6 (2,4)		46,5 (6,2)	
Median (min; max)	24,1 (23,9; 36,7)		48,0 (24,1; 48,3)	
Mindestens eine Unterbrechung				
Ja, n (%)	4 (14,3)	n. r.	k. A.	n. r.
Nein, n (%)	24 (85,7)			
Dosis-Intensivität (mg/Woche)				
MW (SD)	13,9 (0,9)	n. r.	14,0 (0,1)	n. r.
Median (min; max)	14,0 (9,5; 14,3)		14,0 (13,7; 14,0)	
Gesamtdosis (mg)				
MW (SD)	-	n. r.	648,7 (87,7)	n. r.
Median (min; max)			672,0 (332; 676)	

Studie	MYR202		MYR203	
	Arm A: Bulevirtid 2 mg + Tenofovir N = 28	Arm D: Tenofovir N = 28	Arm D: Bulevirtid 2 mg N = 15	Arm A: Peg-IFN-alfa- 2a N = 15
Kumulative Dosis (mg) MW (SD) Median (min; max)	338,4 (2,9) 338,0 (334,0; 348)	n. r.	-	n. r.
Expositionsdaten zur Medikation in der Kontrollgruppe ²⁾				
Dauer der Exposition (Wochen) ¹⁾ n MW (SD) Median (min; max)	24 52,9 (7,6) 50,1 (29,6; 61,6)	23 53,1 (13,0) 60,0 (4,1; 61,1)	n. r.	15 44,3 (7,6) 47,1 (23,1; 47,3)
Mindestens eine Unterbrechung Ja, n (%) Nein, n (%)	k. A.	k. A.	n. r.	k. A.
Dosis-Intensität (mg/Woche) MW (SD) Median (min; max)	k. A.	k. A.	n. r.	k. A.
Gesamtdosis (mg) MW (SD) Median (min; max)	k. A.	k. A.	n. r.	7,3 (1,9) 8,6 (3; 9)
Kumulative Dosis (mg) MW (SD) Median (min; max)	k. A.	k. A.	n. r.	k. A.

¹⁾ Es werden die Expositionsdaten zu Bulevirtid 2 mg/tgl. in allen relevanten Behandlungsarmen dargestellt.

²⁾ Es werden die Expositionsdaten zu Tenofovir im Behandlungsarm A (Bulevirtid 2 mg + Tenofovir) und Behandlungsarm D (Tenofovir) der Studie MYR202 sowie zu Peg-IFN-alfa-2a im Behandlungsarm A (Peg-IFN-alfa-2a) der Studie MYR203 dargestellt.

Abkürzungen: k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; Peg-IFN: pegyliertes Interferon; SD: Standardabweichung; n. r.: nicht relevant

Begleitmedikation

Tabelle 18: Begleitmedikation bei mindestens 10 % in einem der Behandlungsarme in mind. einer Studie; Studie MYR202 Behandlungsphase (Sicherheitspopulation) und MYR203 (Sicherheitspopulation)

Studie	MYR202		MYR203	
	Arm A: Bulevirtid 2 mg + Tenofovir N = 28 n (%)	Arm D: Tenofovir N = 28 n (%)	Arm D: Bulevirtid 2 mg N = 15 n (%)	Arm A: Peg-IFN-alfa- 2a N = 15 n (%)
Jegliche Begleitmedikation	11 (39,3)	8 (28,6)	5 (33,3)	9 (60,0)
Immunstimulantien Filgrastim	0 (0,0) k. A.	4 (14,3) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0)	2 (13,3) 2 (13,3)

Studie	MYR202		MYR203	
	Arm A: Bulevirtid 2 mg + Tenofovir N = 28 n (%)	Arm D: Tenofovir N = 28 n (%)	Arm D: Bulevirtid 2 mg N = 15 n (%)	Arm A: Peg-IFN-alfa- 2a N = 15 n (%)
Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems				
Certostat	5 (17,9) 4 (14,3)	1 (3,6) 1 (3,6)	0 (0,0) 0 (0,0)	3 (20,0) 1 (6,7)
Systemische Antibiotika				
Ceftriaxon	1 (3,6) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0)	2 (13,3) 2 (13,3)	1 (6,7) 0 (0,0)

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; Peg-IFN: pegyliertes Interferon

Studie MYR201 (ergänzend)

In beide Behandlungsarme (Arm A: 24 Wochen Bulevirtid 2 mg, danach 48 Wochen Peg-IFN-alfa-2a und Arm C: 48 Wochen Peg-IFN-alfa-2a) der Studie MYR201 wurden jeweils 8 Personen randomisiert. Die Sicherheitspopulation und FAS-Population (jeweils definiert als alle Teilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhalten haben) umfassten jeweils alle 8 Personen der Behandlungsarme. Im Behandlungsarm A ist eine Person (12,5 %) aus der Studie ausgeschieden (letzte Visite zu Woche 40), im Behandlungsarm C 2 Personen (25,0 %, jeweils letzte Visiten zu Woche 60). Bei allen drei Personen war als Grund „keine Kontaktierung des Teilnehmenden möglich“ angegeben.

Protokollverletzungen wurden nur für jeden Teilnehmenden individuell angegeben. Es konnte keine zusammenfassende Darstellung pro Behandlungsarm identifiziert werden.

Die Patientencharakteristika sind in *Tabelle 19* dargestellt.

Tabelle 19: Patientencharakteristika zur Studie MYR201 (alle randomisierten Patienten)

Studie	MYR201	
	Arm A: 24 Wochen Bulevirtid 2 mg, danach 48 Wochen Peg-IFN-alfa- 2a N = 8 n (%)	Arm C: 48 Wochen Peg-IFN-alfa- 2a N = 8 n (%)
<i>Alter (Jahre)</i>		
Mittelwert (SD)	38,3 (10,05)	42,1 (10,2)
Median (min; max)	k. A. (29; 55)	k. A. (34; 61)
<i>Geschlecht</i>		
Weiblich	3 (37,5)	2 (25,0)
Männlich	5 (62,5)	6 (75,0)
<i>Abstammung (genetisch)</i>		
Kaukasier/weiß	8 (100,0)	8 (100,0)
<i>Alkohol- und Drogeneinnahme</i>		
Alkoholabhängigkeit		

Studie	MYR201	
	Arm A: 24 Wochen Bulevirtid 2 mg, danach 48 Wochen Peg-IFN-alfa- 2a N = 8 n (%)	Arm C: 48 Wochen Peg-IFN-alfa- 2a N = 8 n (%)
Ja	4 (50,0)	4 (50,0)
Nein	4 (50,0)	4 (50,0)
Drogenmissbrauch		
Ehemals Konsument	2 (25,0)	1 (12,5)
Kein Konsument	6 (75,0)	7 (87,5)
<i>Anti-HIV-AK</i>		
Negativ	8 (100,0)	8 (100,0)
<i>Anti-HCV-Antikörper</i>		
Negativ	5 (62,5)	6 (75,0)
Positiv	3 (37,5)	2 (25,0)
<i>Anti-HDV-Antikörper</i>		
Positiv	8 (100,0)	8 (100,0)
<i>HBsAg</i>		
Positiv	8 (100,0)	8 (100,0)
<i>HBeAg</i>		
Negativ	8 (100,0)	8 (100,0)
<i>Anti-HBeAg</i>		
Negativ	1 (12,5)	0 (0,0)
Positiv	7 (87,5)	8 (100,0)
<i>Begleitmedikation</i>		
Andere Analgetika und Antipyretika	3 (37,5)	2 (25,0)
Immunstimulantien	3 (37,5)	1 (12,5)
Vitamin K und andere Hämostatika	1 (12,5)	2 (25,0)
	0 (0,0)	1 (12,5)

Abkürzungen: AK: Antikörper; HBeAg: Hepatitis B envelope antigen; HBsAg: Hepatitis B surface antigen; HCV: Hepatitis-C-Virus; HDV: Hepatitis-D-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; k. A.: keine Angabe; Peg-IFN: pegyliertes Interferon

3.2 Mortalität

In den Studien MYR202 und MYR203 traten in den Behandlungsarmen A und D keine Todesfälle auf.

Auch in der Studie MYR201 wurden keine Todesfälle berichtet.

3.3 Morbidität

Virologisches Ansprechen

HDV-RNA-Ansprechen

Die Ergebnisse für die Studie MYR202 sind in Tabelle 20 dargestellt. Es wurde ein statistisch signifikanter Vorteil beim HDV-RNA-Ansprechen, bei breitem KI, des Interventionsarms A gegenüber dem Kontrollarm D zu Woche 24 (RR 15,0 [95%-KI: 2,12; 105,99] $p < 0,0001$), nicht aber zu Woche 48 beobachtet (RR 5,0 [0,25; 99,67], p -Wert: 0,1535). Im Studienarm D wurden 3 (10,7 %) bzw. 4 (14,3 %) Personen zu Woche 24 und Woche 48 als Nicht-Responder imputiert. Angaben zu den Gründen einer Imputation konnten nicht identifiziert werden.

Es konnten für beide Behandlungsarme keine Beobachtungszeiten für die gesamte Studiendauer identifiziert werden. Die mediane Expositionszeit für die 24-wöchige Behandlungsphase betrug für Bulevirtid im Interventionsarm 24,1 (min; max: 23,9; 36,7) Wochen. Für Tenofovir bleibt unklar, inwiefern die dargestellten Expositionszeiten die Tenofovir-Vorbehandlung für einen Teil der Population mitumfassen. Die Tenofovir-Expositionszeit betrug im Interventionsarm im Median 50,1 (min; max: 29,6; 61,6) Wochen und im Kontrollarm 60,0 (4,1; 61,1) Wochen.

Tabelle 20: Ergebnisse des virologischen Ansprechens (HDV-RNA-PCR), Studie MYR202 (mITT-Population)

MYR202	Arm A: Bulevirtid 2 mg + Tenofovir N = 28	Arm D: Tenofovir N = 28	RR [95%-KI] ¹⁾²⁾ p-Wert ¹⁾
HDV-RNA-Ansprechen (kombinierter Endpunkt) ³⁾			
Woche 24 (Behandlungsphase) Personen mit Ereignis, n (%)	15 (53,6)	1 (3,6) ⁴⁾	15,0 [2,12; 105,99] < 0,0001 ⁵⁾
Woche 48 (Nachbeobachtungsphase) ⁶⁾ Personen mit Ereignis, n (%)	2 (7,1)	0 (0,0) ⁷⁾	5,0 [0,25; 99,67] 0,154 ⁸⁾
Negatives HDV-RNA-PCR-Testergebnis (Einzelkomponente)			
Woche 24 (Behandlungsphase) Personen mit Ereignis, n (%)	1 (3,6)	0 (0,0) ³⁾	n. a.
Woche 48 (Nachbeobachtungsphase) Personen mit Ereignis, n (%)	1 (3,6)	0 (0,0) ⁷⁾	n. a.
Reduktion der HDV-RNA um $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL gegenüber Baseline (Einzelkomponente)			
Woche 24 (Behandlungsphase) Personen mit Ereignis, n (%)	15 (53,6)	1 (3,6) ⁴⁾	15,0 [2,12; 105,99] < 0,0001
Woche 48 (Nachbeobachtungsphase) Personen mit Ereignis, n (%)	2 (7,1)	0 (0,0) ⁷⁾	5,0 [0,25; 99,67] 0,154

¹⁾ Der p-Wert wurde mit Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet.

²⁾ Es liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer pro Studienarm vor. Unklar bleibt, inwiefern die dargestellten Expositionszeiten für Studienarm D die Tenofovir-Vorbehandlung vor Studienbeginn beinhalten. Die Tenofovir-Expositionszeit betrug im Interventionsarm A im Median 50,1 (min; max: 29,6; 61,6) Wochen und im Kontrollarm D 60,0 (4,1; 61,1) Wochen. Die mediane Expositionszeit für die 24-wöchige Behandlungsphase betrug für Bulevirtid im Interventionsarm 24,1 (min; max:

23,9; 36,7) Wochen. Es kann derzeit nicht abschließend geklärt werden, inwieweit die Beobachtungsdauer der Studienarme A und D vergleichbar ist.

- ³⁾ Das HDV-RNA-Ansprechen war definiert als negatives HDV-RNA-Ansprechen oder Reduktion um $\geq 2 \text{ Log}_{10}\text{-IU/ml}$.
- ⁴⁾ $n = 3$ als Nicht-Responder imputiert. Angaben zu den Zensierungsgründen liegen nicht vor. Jedoch haben bis Woche 24 3 (10,7 %) Teilnehmende die Studie abgebrochen.
- ⁵⁾ Es wurde gemäß SAP zusätzlich der p-Wert mittels nicht-adjustiertem exaktem Fischer-Test berechnet: $p < 0,0001$.
- ⁶⁾ Gemäß CSR definiert als anhaltendes HDV-RNA-Ansprechen: Ansprechen zu Woche 24 und Woche 48.
- ⁷⁾ $n = 4$ als Nicht-Responder imputiert. Angaben zu den Zensierungsgründen konnten nicht identifiziert werden. Jedoch haben bis Woche 48 3 (10,7 %) Teilnehmende die Studie abgebrochen.
- ⁸⁾ Es wurde gemäß SAP zusätzlich der p-Wert mittels nicht-adjustiertem exaktem Fischer-Test berechnet: $p < 0,491$

Abkürzungen: HDV: Hepatitis-D-Virus; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; RNA: Ribonukleinsäure; RR: Relatives Risiko

In Abbildung 3 sind die Änderungen im HDV-RNA-Testergebnis (LS Means) bis Woche 48 gegenüber Baseline für beide Behandlungsarme dargestellt. Es kann zunächst eine Reduktion in der HDV-RNA bis zum Behandlungsende zu Woche 24 im Arm A, jedoch bis zum Studienende wiederum ein Anstieg beobachtet werden. Im Arm D kann keine Änderung der HDV-RNA beobachtet werden.

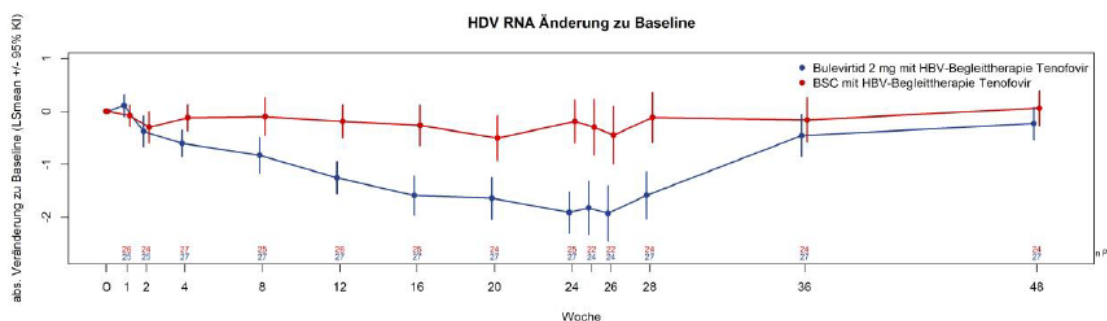


Abbildung 3: Absolute Änderung der HDV-RNA (LS Mean) bis Woche 48 gegenüber Baseline in der Studie MYR202 [16]

In der Subgruppe ohne Leberzirrhose konnte im Behandlungsarm A (Bulevirtid 2 mg/tgl. + Tenofovir; $n = 13$) ein HDV-RNA-Ansprechen zu Woche 24 bei 5 (17,9 % bezogen auf die mITT-Population) bzw. zu Woche 48 bei 2 (7,1 %) und im Kontrollarm (Tenofovir; $n = 15$) bei keinem Teilnehmenden zu Woche 24 bzw. 48 beobachtet werden. In der Subgruppe mit Leberzirrhose im Interventionsarm konnte ein Ansprechen zu Woche 24 bei 8 (28,6 %) und zu Woche 48 bei keiner Person (0,0 %), im Kontrollarm ($n = 13$) zu Woche 24 bei einer Person (3,6 %) und zu Woche 48 bei keiner Person (0,0 %) beobachtet werden.

MYR203

Die Ergebnisse für die Studie MYR203 sind in Tabelle 21 dargestellt. Zum Ende der Behandlungsphase (nach 48 Wochen) zeigte sich kein Unterschied zwischen der Monotherapie Bulevirtid im Vergleich zu Peg-IFN-alfa-2a. Zum Studienende zu Woche 72 konnte ein statistisch signifikanter Vorteil, bei breitem Konfidenzintervall, des Interventionsarms D (20,0 % der Werte imputiert) gegenüber dem Kontrollarm A (33,3 % der Werte imputiert) beim kombinierten Endpunkt HDV-RNA-Ansprechen (RR 11,00 [0,66; 182,87]; p -Wert: 0,016) beobachtet werden.

Die mediane Expositionszeit der Behandlungsphase im Interventionsarm D (Bulevirtid 2 mg/tgl.) war 48,0 (24,1; 48,3) Wochen bzw. im Kontrollarm A (Peg-IFN-alfa-2a) 47,1 (23,1; 47,3) Wochen. Für die gesamte Studiendauer (48-wöchige Behandlungsphase und 24-wöchige

Nachbeobachtungsphase ohne Behandlung mit Bulevirtid und/oder Peg-IFN-alfa-2a konnten keine Angaben zu den Beobachtungszeiten für jeden Behandlungsarm identifiziert werden.

Tabelle 21: Ergebnisse des HDV-RNA-Ansprechens, Studie MYR203 (FAS-Population)

MYR203	Arm D: Bulevirtid 2 mg/tgl. N = 15	Arm A: Peg-IFN- alfa-2a N = 15	RR [95%-KI] ¹⁾ p-Wert ¹⁾
HDV-RNA-Ansprechen (kombinierter Endpunkt) ²⁾			
Woche 48 (Ende der Behandlungsphase) ³⁾ Personen mit Ereignis, n (%)	9 (60,0) ⁴⁾	6 (40,0)	1,50 [0,71; 3,16] 0,282
Woche 72 (Ende der Nachbeobachtung) ⁵⁾ Personen mit Ereignis, n (%)	5 (33,3) ⁶⁾	0 (0,0) ⁸⁾	11,00 [0,66; 182,87] 0,016
Negatives HDV-RNA-PCR-Testergebnis (Einzelkomponente) ⁷⁾			
Woche 48 (Ende der Behandlungsphase) ³⁾ Personen mit Ereignis, n (%)	2 (13,3) ³⁾	2 (13,3)	1,0 [0,16; 6,20] 0,154 ⁸⁾
Woche 72 (Ende der Nachbeobachtung) ⁵⁾ Personen mit Ereignis, n (%)	1 (6,7) ⁶⁾	0 (0,0) ⁸⁾	n. a.
Reduktion der HDV-RNA um $\geq 2 \log_{10}$ -IU/ml gegenüber Baseline (Einzelkomponente) ⁹⁾			
Woche 48 (Ende der Behandlungsphase) ³⁾ Personen mit Ereignis, n (%)	7 (46,7) ³⁾	4 (26,7)	1,75 [0,64; 4,75] 0,264
Woche 72 (Ende der Nachbeobachtung) ⁵⁾ Personen mit Ereignis, n (%)	5 (33,3) ⁶⁾	0 (0,0) ⁸⁾	11,00 [0,66; 182,87] 0,016

¹⁾ Die relativen Risiken und der p-Wert mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests wurden post hoc berechnet und im Modul 4 dargestellt.

²⁾ Das HDV-RNA-Ansprechen wurde post hoc definiert als negatives HDV-RNA-Ansprechen oder Reduktion um $\geq 2 \log_{10}$ -IU/ml.

³⁾ Die mediane Expositionszeit im Interventionsarm D (Bulevirtid 2 mg/tgl.) war 48,0 (24,1; 48,3) Wochen bzw. im Kontrollarm A (Peg-IFN-alfa-2a) 47,1 (23,1; 47,3) Wochen. Es konnten keine Angaben zur Anzahl an möglichen Studienabbrechern bis Woche 48 in den Studienunterlagen identifiziert werden.

⁴⁾ Eine Person wurde als Nicht-Responder imputiert. Angaben zu den Gründen der Imputation wurden nicht identifiziert.

⁵⁾ Für die gesamte Studiendauer (48-wöchige Behandlungsphase und 24-wöchige Nachbeobachtungsphase ohne Behandlung mit Bulevirtid und/oder Peg-IFN-alfa-2a) liegen keine Angaben zu den Beobachtungszeiten pro Behandlungsarm vor. Im Interventionsarm D brachen bis Studienende 13,3 % und im Kontrollarm A 33,3 % der Teilnehmenden die Studie vorzeitig ab.

⁶⁾ Drei Teilnehmende wurden als Nicht-Responder imputiert. Angaben zu den Gründen der Imputationen konnten nicht identifiziert werden. 2 (13,3 %) Personen brachen die Studie vorzeitig bis Studienende (Woche 72) ab.

⁷⁾ Der Endpunkt war gemäß Studienunterlagen a priori definiert als negatives HDV-RNA-PCR-Testergebnis.

⁸⁾ Fünf Teilnehmende wurden als Nicht-Responder imputiert. Angaben zu den Gründen der Imputationen konnten nicht identifiziert werden. Es brachen jedoch 5 Teilnehmende (33,3 %) die Studie vorzeitig bis Studienende (Woche 72) ab.

⁹⁾ Der Endpunkt wurde post hoc berechnet.

Abkürzungen: HDV: Hepatitis-D-Virus; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; Peg-IFN: pegyliertes Interferon; RNA: Ribonukleinsäure; RR: Relatives Risiko

In Abbildung 4 sind die Änderungen im HDV-RNA-Testergebnis (LS Means) bis Woche 48 gegenüber Baseline für beide Behandlungsarme dargestellt. Es zeigt sich in beiden Behandlungsarmen eine Reduktion der Viruslast bis Woche 48, wobei eine größere Reduktion im Interventionsarm (Bulevirtid 2 mg/tgl.) im Vergleich zum Kontrollarm (Peg-IFN-alfa-2a) zu beobachten ist. In der Nachbeobachtungsphase ist ein Anstieg der Viruslast in beiden Behandlungsarmen zu beobachten.

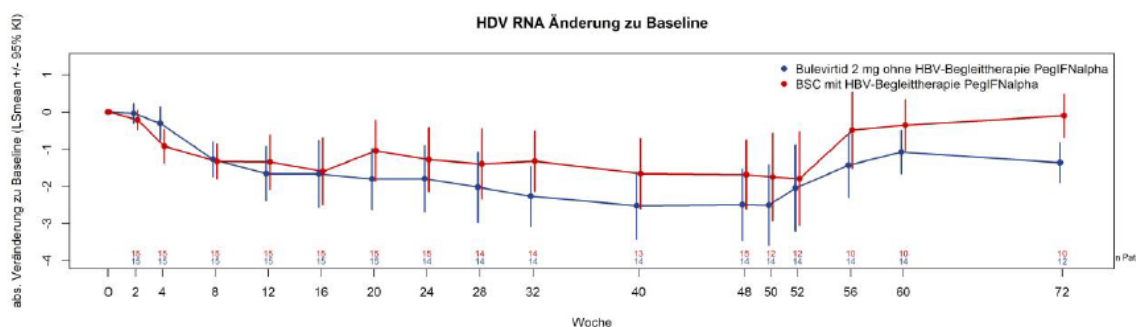


Abbildung 4: Absolute Änderungen (\log_{10}) der HDV-RNA (LS Mean) bis Woche 72 im Vergleich zu Baseline der Studie MYR203 [16]

In der Studie MYR201 konnte im Behandlungsarm A zum Behandlungsende von Bulevirtid 2 mg/tgl. zu Woche 24 ein HDV-RNA-Ansprechen (= negatives PCR-Ergebnis oder Reduktion der HDV-RNA um mehr als eine \log_{10} -IU/ml gegenüber Baseline) bei 7 Personen (87,5 %), zum Ende der direkt darauffolgenden 48-wöchigen Behandlung (Woche 72) mit Peg-IFN-alfa-2a bei 5 (62,5 %) und zum Ende der Nachbeobachtungsphase zu Woche 96 bei 4 (50,0 %) Personen beobachtet werden. Im Behandlungsarm C zeigte sich zum Ende der 48-wöchigen Behandlungsphase mit Peg-IFN-alfa-2a bei 7 (87,5 %) und zum Ende der Nachbeobachtungszeit ein Ansprechen bei 3 (37,5 %) der Teilnehmenden.

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsabfolgen und damit verbundenen unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Interventionsarm A (96 Wochen Gesamtstudiedauer: 24 Wochen Behandlung mit Bulevirtid 2 mg/tgl., im Anschluss 48 Wochen Behandlung mit Peg-IFN-alfa-2a und anschließende 24-wöchige Nachbeobachtungsphase) bzw. im Kontrollarm C (72 Wochen Gesamtstudiedauer: 48 Wochen Behandlung mit Peg-IFN-alfa-2a und anschließende 24-wöchige Nachbeobachtung) und der geringen Fallzahl erfolgt eine deskriptive Darstellung der Ergebnisse.

HBV-DNA-Ansprechen

MYR202

Aufgrund der unklaren Operationalisierung (Reduktion der HBV-DNA um $> 1 \log$ IU/ml oder Erreichen eines Wertes unter der Nachweisgrenze oder nur Erreichen eines Wertes unter der Nachweisgrenze) des HBV-DNA-Ansprechens wird der Endpunkt für die Studie MYR202 nicht dargestellt.

MYR203

In der Studie MYR203 konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen im HBV-DNA-Ansprechen gezeigt werden. Die mediane Expositionszeit der Behandlungsphase im Interventionsarm D (Bulevirtid 2 mg/tgl.) war 48,0 (24,1; 48,3) Wochen bzw. im Kontrollarm A (Peg-IFN-alfa-2a) 47,1 (23,1; 47,3) Wochen. Für die gesamte Studiedauer (48-wöchige Behandlungsphase und 24-wöchige Nachbeobachtungsphase ohne Behandlung mit Bulevirtid und/oder Peg-IFN-alfa-2a) konnten keine Angaben zu den Beobachtungszeiten für jeden Behandlungsarm identifiziert werden.

Tabelle 22: Ergebnisse des HBV-DNA-Ansprechens, Studie MYR203 (FAS-Population)

MYR203	Arm D: Bulevirtid 2 mg/tgl. N = 15	Arm A: Peg-IFN-alfa- 2a N = 15	RR [95%-KI] ¹⁾ p-Wert ¹⁾
HBV-DNA-Ansprechen ²⁾			
Woche 48 (Ende der Behandlungsphase) ³⁾ Personen mit Ereignis, n (%)	5 (33,3) ⁴⁾	4 (26,7)	1,25 [0,41; 3,77] 0,6953
Woche 72 (Nachbeobachtungsphase) ⁵⁾⁶⁾ Personen mit Ereignis, n (%)	6 (40,0) ⁷⁾	5 (33,3) ⁸⁾	1,20 [0,47; 3,09] 0,710 ⁹⁾

¹⁾ Post-hoc-Auswertung des relativen Risikos und des p-Werts mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.

²⁾ Das HBV-DNA-Ansprechen war definiert als negatives HBV-DNA-Ansprechen unter der LLOD (LLOD = 10 iU/ml).

³⁾ Die mediane Expositionszeit im Interventionsarm D (Bulevirtid 2 mg/tgl.) war 48,0 (24,1; 48,3) Wochen bzw. im Kontrollarm A (Peg-IFN-alfa-2a) 47,1 (23,1; 47,3) Wochen. Es konnten keine Angaben zur Anzahl an möglichen Studienabbrechern bis Woche 48 in den Studienunterlagen identifiziert werden.

⁴⁾ Eine Person wurde als Nicht-Responder imputiert. Angaben zu den Gründen der Imputation liegen nicht vor.

⁵⁾ Die Nachbeobachtungsphase betrug 24 Wochen, in denen keine der Teilnehmenden Peg-IFN und/oder Bulevirtid erhalten hat.

⁶⁾ Für die gesamte Studiendauer (48-wöchige Behandlungsphase und 24-wöchige Nachbeobachtungsphase ohne Behandlung mit Bulevirtid und/oder Peg-IFN-alfa-2a) liegen keine Angaben zu den Beobachtungszeiten pro Behandlungsarm vor. Im Interventionsarm D brachen bis Studienende 13,3 % und im Kontrollarm A 33,3 % der Teilnehmenden die Studie vorzeitig ab.

⁷⁾ Drei Teilnehmende wurden als Nicht-Responder imputiert. Angaben zu den Gründen der Imputationen konnten nicht identifiziert werden. 2 (13,3 %) Personen brachen die Studie vorzeitig bis Studienende (Woche 72) ab.

⁸⁾ Fünf Teilnehmende wurden als Nicht-Responder imputiert. Angaben zu den Gründen der Imputationen konnten nicht identifiziert werden. Es brachen jedoch 5 Teilnehmende (33,3 %) die Studie vorzeitig bis Studienende (Woche 72) ab.

⁹⁾ Eine Berechnung mit dem Fischer-Exakt-Test ergab einen p-Wert von 1,000.

Abkürzungen: DNA: Desoxyribonukleinsäure; HBV: Hepatitis-B-Virus; FAS: Full analysis set; KI: Konfidenzintervall; LLOD: Lower limit of detection; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; Peg-IFN: pegyliertes Interferon; RR: Relatives Risiko

MYR201 (HDV)

In der Studie MYR201 (HDV) konnte ein HBV-DNA-Ansprechen (= negatives HBV-DNA-PCR-Ergebnis oder Reduktion um > 1 log IU/ml) im Interventionsarm zu Woche 24 (Ende der 24-wöchigen Behandlung mit Bulevirtid 2 mg/tgl.) bei 25,0 %, zu Woche 72 (Ende der darauffolgenden 48-wöchigen Behandlung mit Peg-IFN-alfa-2a) bei 62,5 % und zu Woche 96 (Ende der 24-wöchigen Nachbeobachtung) bei 37,5 % der Teilnehmenden beobachtet werden. Im Kontrollarm konnte ein HBV-DNA-Ansprechen zu Woche 48 (Ende der 4-wöchigen Behandlung mit Peg-IFN-alfa-2a) bei 37,5 % sowie zu Woche 72 (Ende der 24-wöchigen Nachbeobachtungsphase) bei 25,0 % der Teilnehmenden beobachtet werden.

Serologisches Ansprechen

HBsAg

MYR202

Für den gesamten Studienzeitraum wurde der Endpunkt HBsAg-Ansprechen (HBsAg-negatives Testergebnis oder eine Reduktion um mind. $1 \log_{10}$ IU/ml) zu Woche 24 und Woche 48 nur bei einem Patienten bzw. einer Patientin (3,7 %) im Arm A (Bulevirtid 2 mg/tgl. + Tenofovir) und keiner Person im Arm D (Tenofovir) erreicht.

Im Arm A wurden zu Woche 24 und 48 bei einer Person (3,7 %) und im Arm D zu Woche 24 bei drei (10,7 %) und zu Woche 48 bei 4 (14,3 %) Personen fehlende Werte als Nicht-Responder imputiert. Angaben zu den Gründen der Imputationen konnten nicht identifiziert werden. Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen erfolgt eine deskriptive Darstellung der Ergebnisse. Eine Darstellung in Abhängigkeit der Einzelkomponenten konnte nicht identifiziert werden.

Da bis zum Ende der Studie kein negatives HBsAg-Testergebnis vorlag, wurde gemäß SAP auf die Auswertung von Ergebnissen zu Antikörpern gegen HBsAg (Anti-HBsAg-AK) verzichtet.

MYR203

Ein HBsAg-Ansprechen (HBsAg-negatives Testergebnis oder eine Reduktion um mehr als $1 \log_{10}$ IU/ml) konnte ohne/mit Bildung von Antikörpern zu Woche 48 und 72 bei keinem Teilnehmenden in beiden Behandlungsarmen beobachtet werden. Im Interventionsarm D wurden zu Woche 48 bei einer (6,7 %), zu Woche 72 bei 3 (20,0 %) und im Kontrollarm A zu Woche 72 bei 5 (33,3 %) Personen fehlende Werte als Nicht-Responder imputiert. Angaben zu den Gründen konnten für die Imputationen nicht identifiziert werden.

In der Studie MYR201 (HDV) konnte ein HBsAg-Ansprechen (definiert als negatives HBsAg-Testergebnis oder Reduktion um $\leq 0,5 \log$ -IU/ml) im Interventionsarm zu Woche 24 (Ende der 24-wöchigen Behandlung mit Bulevirtid 2 mg/tgl.) bei keiner Person, zu Woche 72 (Ende der darauffolgenden 48-wöchigen Behandlung mit Peg-IFN-alfa-2a) bei 50,0 % und zu Woche 96 (Ende der 24-wöchigen Nachbeobachtung und Studienende) bei 37,5 % der Teilnehmenden beobachtet werden. Im Kontrollarm konnte ein HBsAg-Ansprechen zu Woche 48 (Ende der 4-wöchigen Behandlung mit Peg-IFN-alfa-2a) sowie zu Woche 72 (Ende der 24-wöchigen Nachbeobachtungsphase) bei jeweils 37,5 % der Personen beobachtet werden.

HBeAg

Der Endpunkt wurde bei zum Screening HBeAg-positiven Personen erhoben. In der Studie MYR202 war der Anteil an HBeAg-positiven Patienten bzw. Patientinnen 21,4 % im Interventionsarm (Bulevirtid 2 mg/tgl.+Tenofovir) und im Kontrollarm (Tenofovir) 3,6 %.

Zu Woche 24 war der Anteil im Interventionsarm 21,4 % und zu Woche 48 17,9 %. Im Kontrollarm war über den gesamten Studienverlauf eine Person HBeAg-positiv.

Für die Studie MYR203 konnten keine Ergebnisse zu HBeAg identifiziert werden. Zum Screening war der Anteil an HBeAg-positiven Personen im Interventionsarm D (Bulevirtid 2 mg/tgl.) 20,0 % und im Kontrollarm A (Peg-IFN-alfa-2a) 6,7 %.

Der Endpunkt wurde in der Studie MYR201 (HDV) nicht erhoben.

3.4 Lebensqualität

Es wurden keine Daten zu Lebensqualität erhoben.

3.5 Sicherheit

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte für die abgeschlossenen Studien MYR202 und MYR203 dargestellt. Die Sicherheitspopulation in den Studien umfasste alle Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Für beide Studien erfolgte eine separate Darstellung für die Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase als auch für die gesamte Studiendauer. In der Studie MYR203 erfolgte dies post hoc im Rahmen des Zulassungsverfahrens. Für beide Studien werden die Ergebnisse für die Behandlungsphase und die gesamte Studiendauer dargestellt. Auf eine Darstellung der Ergebnisse für die Nachbeobachtungsphase, mit Ausnahme der zusammenfassenden UE, wird verzichtet, da diese in der gesamten Studiendauer mitumfasst sind. Das relative Risiko sowie der p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test wurden nur für die gesamte Studienphase post hoc im Modul 4 berechnet.

In der Studie MYR202 wurden UE ab Randomisierung bzw. ab dem ersten Tag der Behandlungsphase bis zur letzten Visite der Nachbeobachtungsphase (Woche 48: FU5) erfasst. Todesfälle wurden bis zu 30 Tage nach der letzten Visite erhoben. Es werden die Ergebnisse der Behandlungsphase und zusätzlich der gesamten Studiendauer (48 Wochen) dargestellt. Es liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer pro Studienarm vor. Unklar bleibt, inwiefern die dargestellten Expositionszeiten für Studienarm D die Tenofovir-Vorbehandlung vor Studienbeginn beinhalten. Die Tenofovir-Expositionszeit betrug im Interventionsarm A im Median 50,1 (min; max: 29,6; 61,6) Wochen und im Kontrollarm D 60,0 (4,1; 61,1) Wochen. Die mediane Expositionszeit für die 24-wöchige Behandlungsphase betrug für Bulevirtid im Interventionsarm 24,1 (min; max: 23,9; 36,7) Wochen.

In der Studie MYR203 betrug die mediane Expositionszeit der 48-wöchigen Behandlungsphase im Interventionsarm D (Bulevirtid 2 mg/tgl.) 48,0 (24,1; 48,3) Wochen bzw. im Kontrollarm A (Peg-IFN-alfa-2a) 47,1 (23,1; 47,3) Wochen. Angaben zur Beobachtungsdauer der gesamten Studiendauer (48-wöchige Behandlungs- und 24-wöchige Nachbeobachtungsphase) konnten für beide Behandlungsarme nicht identifiziert werden.

MYR202

In Tabelle 23 ist die Zusammenfassung der UE für die 24-wöchige Behandlungsphase und die gesamte Studiendauer dargestellt. Während der gesamten Studiendauer traten im Interventionsarm A (Bulevirtid 2 mg/tgl. + Tenofovir) bei 64,3 % und im Kontrollarm D (Tenofovir) bei 50,0 % UE auf. Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) traten im Interventionsarm (10,7 %) numerisch häufiger auf als im Kontrollarm (3,6 %). SUE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, traten nur bei einer Person (3,6 %) im Kontrollarm auf. Während der Behandlungsphase waren die Ergebnisse zu den UE ähnlich, zu den SUE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, identisch. Schwere UE traten in beiden Behandlungsarmen während der Behandlungsphase bei jeweils nur einer Person auf.

Tabelle 23: Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase und der gesamten Studiendauer, Studie MYR202 (Sicherheitspopulation)

MYR202	Behandlungsphase: 24 Wochen ¹⁾			Gesamte Studiendauer: 48 Wochen ²⁾		
	Arm A: Bulevirtid 2 mg + Tenofovir N = 28 n (%)	Arm D: Tenofovir N = 28 n (%)	Arm A vs. Arm D: RR (95%- KI) ⁴⁾ p-Wert	Arm A: Bulevirtid 2 mg + Tenofovir N = 28 n (%)	Arm D: Tenofovir N = 28 n (%)	Arm A vs. Arm D: RR (95%-KI) ³⁾⁴⁾ p-Wert ³⁾⁵⁾
UE	16 (57,1)	12 (42,9)	-	18 (64,3)	14 (50)	-
UE des CTCAE- Grades \geq 3	1 (3,6)	1 (3,6)	k. A.	3 (10,7)	1 (3,6)	3,00 [0,33; 27,12] 0,304
SUE	0 (0,0)	1 (3,6)	n. a.	0 (0,0)	1 (3,6)	n. a.
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0 (0,0)	1 (3,6)	n. a.	0 (0,0)	1 (3,6) ⁶⁾	n. a.

¹⁾ In der Behandlungsphase erhielten alle Teilnehmenden für 24 Wochen im Behandlungsarm A Bulevirtid 2 mg/tgl. + Tenofovir und im Behandlungsarm D Tenofovir. Für die 24-wöchige Behandlungsphase wird für den Interventionsarm eine mediane Expositionszeit für Bulevirtid von 24,1 (min; max: 23,9; 36,7) Wochen angegeben. Für den Kontrollarm konnten keine Angaben ab Baseline identifiziert werden.

²⁾ Die gesamte Studiendauer umfasst die 24-wöchige Behandlungsphase und die 24-wöchige Nachbeobachtungsphase, in der alle Teilnehmenden nur Tenofovir erhielten. Angaben zu den Beobachtungszeiten beider Behandlungsarme für die gesamte Studiendauer ab Baseline konnten nicht identifiziert werden.

³⁾ Angaben aus Modul 4, Dossier.

⁴⁾ Es liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer pro Studienarm vor. Unklar bleibt, inwiefern die dargestellten Expositionszeiten für Studienarm D die Tenofovir-Vorbehandlung vor Studienbeginn beinhalten. Die Tenofovir-Expositionszeit betrug im Interventionsarm A im Median 50,1 (min; max: 29,6; 61,6) Wochen und im Kontrollarm D 60,0 (4,1; 61,1) Wochen. Die mediane Expositionszeit für die 24-wöchige Behandlungsphase betrug für Bulevirtid im Interventionsarm 24,1 (min; max: 23,9; 36,7) Wochen.

⁵⁾ Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

⁶⁾ Die Behandlung mit Tenofovir wurde aufgrund Pruritus und Fatigue abgebrochen.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se

Daten zur Nachbeobachtungsphase mit mind. einer Visite zur Nachbeobachtung waren für 28 (100 %) Personen des Interventionsarms und für 25 (89,3 %) Personen des Kontrollarms vorhanden. Im Interventions- und Kontrollarm konnten bei jeweils 7 (25,0 % bezogen auf die mITT-Population) Personen UE beobachtet werden. SUE traten nicht auf. Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3) traten nur im Interventionsarm bei 2 (7,1 %) Personen auf. Keines der UE führte zu einem Abbruch der Studienmedikation.

MYR203

Es ist über die gesamte Studiendauer (72 Wochen) im Studienarm A (Peg-IFN-alfa-2a) bei 86,7 % der Personen und im Studienarm D (Bulevirtid 2 mg/tgl.) bei allen Personen (100 %) mindestens ein UE aufgetreten. Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen Grad \geq 3 war numerisch höher bei Personen, die Peg-IFN-alfa-2a erhielten (46,7 % vs. 20 %). SUE wurden in beiden Studienarmen nicht berichtet. Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, sind ausschließlich im Studienarm A aufgetreten (13,4 % vs. 0,0 %) (siehe Tabelle 24). Der Anteil an Personen mit UE, SUE, schweren UE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, war ähnlich in der Behandlungsphase.

Tabelle 24: Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase und der gesamten Studiendauer, Studie MYR203 (Sicherheitspopulation)

MYR203	Behandlungsphase: 48 Wochen ¹⁾			Gesamte Studiendauer: 72 Wochen ²⁾		
Personen mit mindestens einem ...	Arm D: Bulevirtid 2 mg N = 15 n (%)	Arm A: Peg-IFN- alfa-2a N = 15 n (%)	Arm D vs. Arm A: RR (95%-KI) p-Wert	Arm D: Bulevirtid 2 mg N = 15 n (%)	Arm A: Peg-IFN- alfa-2a N = 15 n (%)	Arm D vs. Arm A: RR (95%-KI) ³⁾⁵⁾ p-Wert ³⁾⁴⁾
UE	14 (93,3)	13 (86,7)	-	15 (100)	13 (86,7)	-
UE des CTCAE- Grades \geq 3	1 (6,7)	7 (46,7)	k. A.	3 (20,0)	7 (46,7)	0,43 [0,14; 1,35] 0,128
SUE	0 (0,0)	0 (0,0)	n. a.	0 (0,0)	0 (0,0)	n. a.
UE, das zum Abbruch der Studienmedikatio n führte	0 (0,0)	1 (6,7)	n. a.	0 (0,0)	2 (13,4) ⁶⁾	0,20 [0,01; 3,85] 0,150

¹⁾ Die Behandlungsdauer umfasste entweder eine 48-wöchige Behandlung mit Bulevirtid 2 mg/tgl. (Behandlungsarm D) oder Peg-IFN-alfa-2a (Behandlungsarm A). Die mediane Expositionszeit der 48-wöchigen Behandlungsphase im Interventionsarm D (Bulevirtid 2 mg/tgl.) lag bei 48,0 (24,1; 48,3) Wochen bzw. im Kontrollarm A (Peg-IFN-alfa-2a) bei 47,1 (23,1; 47,3) Wochen.

²⁾ Die gesamte Studiendauer umfasste die 48-wöchige Behandlungsphase sowie eine 24-wöchige Nachbeobachtungsphase ohne weitere Gabe von Bulevirtid und/oder Peg-IFN-alfa-2a.

³⁾ Angaben aus Modul 4, Dossier.

⁴⁾ Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

⁵⁾ Für die gesamte Studiendauer (48-wöchige Behandlungsphase und 24-wöchige Nachbeobachtungsphase ohne Behandlung mit Bulevirtid und/oder Peg-IFN-alfa-2a) liegen keine Angaben zu den Beobachtungszeiten pro Behandlungsarm vor. Im Interventionsarm D brachen bis Studienende 13,3 % und im Kontrollarm A 33,3 % der Teilnehmenden die Studie vorzeitig ab.

⁶⁾ Die Behandlung mit Peg-IFN-alfa-2a wurde bei zwei Personen aufgrund Anämie, Erythropenie und erniedrigtem Hämatokrit sowie erhöhter Werte von AST, ALT und GGT abgebrochen.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar; Peg-IFN: pegyliertes Interferon; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se

MYR201 (HDV)

In der Studie MYR201 (HDV) traten während der gesamten Studienphase bei allen Teilnehmenden in beiden Behandlungsarmen (Arm A: 24 Wochen Bulevirtid 2 mg/tgl. und im Anschluss 48 Wochen Peg-IFN-alfa-2a sowie Arm C: Peg-IFN-alfa-2a für 48 Wochen) UE auf. SUE traten in keinem Arm auf. Schwere UE traten in beiden Armen bei jeweils 2 (25,0 %) Teilnehmenden auf. Kein Teilnehmender brach die Studie aufgrund von UE ab.

Angaben zu den Beobachtungszeiten der gesamten Studie konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Zu beachten sind hier die aufgrund des Studiendesigns bedingten unterschiedlichen Beobachtungszeiten (Arm A: insgesamt 96 Wochen und Arm C: 72 Wochen). Es konnten keine Angaben zu den tatsächlichen Expositionszeiten identifiziert werden.

Unerwünschte Ereignisse

In Tabelle 25 und Tabelle 26 sind die unerwünschten Ereignisse mit einer Inzidenz \geq 10 % für die Studien MYR202 und MYR203 dargestellt. Für die Behandlungsphase konnten keine Effektschätzer identifiziert werden. Sofern die Ereigniszahlen der Studienphase mit denen der Behandlungsphase für UE auf SOC/PT-Ebene gleich waren, wurden diese übernommen.

In der Studie MYR202 (Tabelle 25) traten im gesamten Studienzeitraum in beiden Armen UE auf. Folgende UE traten im Interventionsarm A häufiger (> 10 %) auf im Vergleich zum Kontrollarm: PT Leukopenie (Interventionsarm: 14,3 % vs. Kontrollarm: 3,6 %), PT Lymphopenie (10,7 % vs. 0,0 %). SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (21,4 % vs. 7,1 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (14,3 % vs. 3,6 %), Erkrankungen des Nervensystems (17,9 % vs. 0,0 %), SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (14,3 % vs. 0,0 %), SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (10,7 % vs. 0,0 %). Es konnte numerisch beim PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht (> 10 %) ein höherer Anteil an UE im Kontrollarm (10,7 %) im Vergleich zum Interventionsarm A (0,0) festgestellt werden.

Überwiegend war der Anteil an UE für jeden Behandlungsarm zwischen der Behandlungsphase und gesamten Studiendauer ähnlich. Bei folgenden UE konnte im Vergleich zur Behandlungsphase in der gesamten Studiendauer im Interventionsarm ein höherer Anteil (> 10 %) an Personen mit folgenden UE beobachtet werden: PT Alanin-Aminotransferase erhöht (Behandlungsphase: 0,0 %; gesamte Studienphase: 14,3 %), PT Aspartat-Aminotransferase erhöht (Behandlungsphase: 0,0 %; gesamte Studienphase: 10,7 %). Im Vergleich zur Behandlungsphase konnte in der gesamten Studienphase im Kontrollarm kein höherer Anteil (> 10 %) an Personen mit UE beobachtet werden.

Tabelle 25: UE mit Inzidenz ≥ 10 % für die Behandlungsphase und die gesamte Studiendauer, Studie MYR202 (Sicherheitspopulation)

MedDRA- Systemorganklasse ³⁾ Preferred Term ³⁾	Behandlungsphase: 24 Wochen ¹⁾			Gesamte Studiendauer: 48 Wochen ²⁾		
	Arm A: Bulevirtid 2 mg/tgl. + Tenofovir N = 28 n (%)	Arm D: Tenofovir N = 28 n (%)	RR (95%- KI) ⁴⁾⁵⁾ p-Wert ⁶⁾	Arm A: Bulevirtid 2 mg/tgl. + Tenofovir N = 28 n (%)	Arm D: Tenofovir N = 28 n (%)	RR (95%-KI ⁴⁾⁵⁾ p-Wert ⁶⁾
Untersuchungen	9 (32,1)	10 (35,7)	k. A.	11 (39,3)	11 (39,3)	1,00 [0,52; 1,92] 1,000
Gallensäuren insgesamt erhöht	8 (28,6)	5 (17,9)	k. A.	8 (28,6)	6 (21,4)	1,33 [0,53; 3,35] 0,541
Alanin- Aminotransferase erhöht	0 (0,0)	4 (14,3)	k. A.	4 (14,3)	4 (14,3)	1,00 [0,28; 3,61] 1,000
Aspartat- Aminotransferase erhöht	0 (0,0)	2 (7,1)	k. A.	3 (10,7)	3 (10,7)	1,00 [0,22; 4,54] 1,000
Gamma- Glutamyltransferase erhöht	0 (0,0)	3 (10,7)	0,14 [0,01; 2,64] 0,078	0 (0,0)	3 (10,7)	0,14 [0,01; 2,64] 0,078
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (17,9)	4 (14,3)	k. A.	7 (25)	5 (17,9)	1,40 [0,50; 3,89] 0,519
Thrombozytopenie	3 (10,7)	3 (10,7)	1,00 [0,22; 4,54] 1,0	3 (10,7)	3 (10,7)	1,00 [0,22; 4,54] 1,000

MedDRA-Systemorganklasse ³⁾ Preferred Term ³⁾	Behandlungsphase: 24 Wochen ¹⁾			Gesamte Studiendauer: 48 Wochen ²⁾		
	Arm A: Bulevirtid 2 mg/tgl. + Tenofovir N = 28 n (%)	Arm D: Tenofovir N = 28 n (%)	RR (95%- KI) ⁴⁾⁵⁾ p-Wert ⁶⁾	Arm A: Bulevirtid 2 mg/tgl. + Tenofovir N = 28 n (%)	Arm D: Tenofovir N = 28 n (%)	RR (95%-KI ⁴⁾⁵⁾ p-Wert ⁶⁾
Leukopenie	3 (10,7)	1 (3,6)	k. A.	4 (14,3)	1 (3,6)	4,00 [0,48; 33,58] 0,164
Lymphopenie	3 (10,7)	0 (0,0)	7,00 [0,38; 129,55] 0,078	3 (10,7)	0 (0,0)	7,00 [0,38; 129,55] 0,078
Neutropenie	1 (3,6)	3 (10,7)	0,33 [0,04; 3,01] 0,304	1 (3,6)	3 (10,7)	0,33 [0,04; 3,01] 0,304
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (17,9)	2 (7,1)	k. A.	6 (21,4)	2 (7,1)	3,00 [0,66; 13,61] 0,130
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (10,7)	1 (3,6)	k. A.	4 (14,3)	1 (3,6)	4,00 [0,48; 33,58] 0,164
Erkrankungen des Nervensystems	5 (17,9)	0 (0,0)	11,00 [0,64; 189,96] 0,020	5 (17,9)	0 (0,0)	11,00 [0,64; 189,96] 0,020
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (10,7)	0 (0,0)	k. A.	4 (14,3)	0 (0,0)	9,00 [0,51; 159,70] 0,040
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (7,1)	0 (0,0)	k. A.	3 (10,7)	0 (0,0)	7,00 [0,38; 129,55] 0,078

¹⁾ In der Behandlungsphase erhielten alle Teilnehmenden für 24 Wochen im Behandlungsarm A Bulevirtid 2 mg/tgl. + Tenofovir und im Behandlungsarm D Tenofovir. Für die 24-wöchige Behandlungsphase wird für den Interventionsarm eine mediane Expositionszeit von 24,1 (min; max: 23,9; 36,7) Wochen angegeben. Für den Kontrollarm konnten keine Angaben identifiziert werden.

²⁾ Die gesamte Studiendauer umfasst die 24-wöchige Behandlungsphase und die 24-wöchige Nachbeobachtungsphase, in der alle Teilnehmenden nur Tenofovir erhielten.

³⁾ Bei mehreren Ereignissen einer/eines Studienteilnehmenden in einer bestimmten Systemorganklasse oder einem Preferred Term wurde dies als einmaliges Ereignis in der Systemorganklasse oder im Preferred Term gezählt.

⁴⁾ Angaben aus Modul 4, Dossier.

⁵⁾ Angaben zu der Beobachtungsdauer beider Behandlungsarme für die gesamte Studiendauer und Angaben zur Expositions-/Beobachtungsdauer der 24-wöchigen Behandlungsphase für den Kontrollarm ab Baseline konnten nicht identifiziert werden. Für Tenofovir bleibt unklar, inwiefern die dargestellten Expositionszeiten die Tenofovir-Vorbehandlung für einen Teil der Population mitumfassen. Die Tenofovir-Expositionszeit betrug im Interventionsarm im Median 50,1 (min; max: 29,6; 61,6) Wochen und im Kontrollarm 60,0 (4,1; 61,1) Wochen.

⁶⁾ Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

In der Studie MYR203 (Tabelle 26) ist während der gesamten Studienphase überwiegend ein höherer Anteil an UE im Kontrollarm im Vergleich zum Interventionsarm zu beobachten. Bei folgenden UE konnte im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm ein höherer Anteil an UE beobachtet werden: SOC Untersuchungen (Interventionsarm: 86,7 % vs. Kontrollarm: 46,7 %), PT Gallensäure insgesamt erhöht (80,0 % vs. 33,3 %), Alanin-Aminotransferase erhöht u. Aspartat-Aminotransferase erhöht (jeweils 53,3 % vs. 33,3 %), PT Virusbedingte Atemerkkrankungen und SOC Hepatobiliäre Erkrankungen (jeweils 13,3 % vs. 0,0).

Ein höherer Anteil (> 10 %) an Personen mit UE in der Studienphase im Vergleich zur Behandlungsphase konnte im Interventionsarm (Bulevirtid 2 mg/tgl.) beobachtet werden für PT Aspartat-Aminotransferase erhöht (Anstieg von 13,3 % auf 53,3 %), Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Anstieg von 13,3 % auf 26,7 %), SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Anstieg von 46,7 % auf 66,7 %).

Für den Kontrollarm (Peg-IFN-alfa-2a) konnte ein höherer Anteil (> 10 %) an Personen mit UE der gesamten Studienphase im Vergleich zur Behandlungsphase bei folgenden UE beobachtet werden: PT Gallensäuren insgesamt erhöht (Behandlungsphase: 20,0 %, gesamte Studiendauer: 33,3 %), PT Hämoglobin verringert (Anstieg von 13,3 % auf 26,7 %).

Es wird für den Interventionsarm für bestimmte UE ein höherer Anteil an Personen mit UE für die Behandlungsphase angegeben als für die gesamte Studienphase, obwohl diese aufgrund der Nachbeobachtungszeit 24 Wochen länger war. Dies betrifft folgende UE auf SOC- bzw. PT-Ebene: SOC Untersuchungen (93,7 % während der Behandlungsphase vs. 86,7 % in der gesamten Studienphase); PT Alanin-Aminotransferase erhöht (73,3 % während der Behandlungsphase vs. 53,3 % in der gesamten Studienphase).

Tabelle 26: UE mit Inzidenz ≥ 10 % für die Behandlungsphase und die gesamte Studiendauer, Studie MYR203 (Sicherheitspopulation)

MYR203 MedDRA- Systemorganklasse ³⁾ Preferred Term ³⁾	Behandlungsphase 48 Wochen ¹⁾			Gesamte Studienphase: 72 Wochen ²⁾		
	Arm D: Bulevirtid 2 mg/tgl. N = 15 n (%)	Arm A: Peg-IFN- alfa-2a N = 15 n (%)	RR (95%- KI) ⁴⁾ p-Wert ⁵⁾	Arm D: Bulevirtid 2 mg/tgl. N = 15 n (%)	Arm A: Peg-IFN- alfa-2a N = 15 n (%)	RR (95%- KI) ⁴⁾⁶⁾ p-Wert ⁵⁾
Untersuchungen	14 (93,7)	7 (46,7)	k. A.	13 (86,7)	7 (46,7)	1,86 [1,04; 3,30] 0,022
Gallensäuren insgesamt erhöht	12 (80,0)	3 (20,0)	2,40 [1,12; 5,13] 0,011	12 (80)	5 (33,3)	2,40 [1,12; 5,13] 0,011
Alanin-Aminotransferase erhöht	11 (73,3)	5 (33,3)	k. A.	8 (53,3)	5 (33,3)	1,60 [0,68; 3,77] 0,277
Aspartat-Aminotransferase erhöht	2 (13,3)	5 (33,3)	k. A.	8 (53,3)	5 (33,3)	1,60 [0,68; 3,77] 0,277
Gamma- Glutamyltransferase erhöht	2 (13,3)	3 (20,0)	k. A.	4 (26,7)	4 (26,7)	1,00 [0,31; 3,28] 1,0

MYR203	Behandlungsphase 48 Wochen ¹⁾			Gesamte Studienphase: 72 Wochen ²⁾		
MedDRA-Systemorganklasse ³⁾ Preferred Term ³⁾	Arm D: Bulevirtid 2 mg/tgl. N = 15 n (%)	Arm A: Peg-IFN- alfa-2a N = 15 n (%)	RR (95%- KI) ⁴⁾ p-Wert ⁵⁾	Arm D: Bulevirtid 2 mg/tgl. N = 15 n (%)	Arm A: Peg-IFN- alfa-2a N = 15 n (%)	RR (95%- KI) ⁴⁾⁶⁾ p-Wert ⁵⁾
Hämoglobin verringert	1 (6,7)	2 (13,3)	k. A.	1 (6,7)	4 (26,7)	0,25 [0,03; 1,98] 0,149
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (46,7)	10 (66,7)	k. A.	10 (66,7)	10 (66,7)	1,00 [0,60; 1,66] 1,0
Neutropenie	3 (20,0)	8 (53,3)	0,38 [0,12; 1,15] 0,063	3 (20)	8 (53,3)	0,38 [0,12; 1,15] 0,063
Thrombozytopenie	3 (20,0)	8 (53,3)	0,38 [0,12; 1,15] 0,063	3 (20)	8 (53,3)	0,38 [0,12; 1,15] 0,063
Leukopenie	3 (20,0)	9 (60,0)	k. A.	4 (26,7)	9 (60)	0,44 [0,17; 1,13] 0,070
Lymphopenie	1 (6,7)	5 (33,3)	0,20 [0,03; 1,51] 0,073	1 (6,7)	5 (33,3)	0,20 [0,03; 1,51] 0,073
Retikulozytopenie	1 (6,7)	5 (33,3)		2 (13,3)	5 (33,3)	0,40 [0,09; 1,75] 0,203
Anämie	0 (0,0)	3 (20,0)	0,14 [0,01; 2,55] 0,073	0 (0,0)	3 (20,0)	0,14 [0,01; 2,55] 0,073
Erythropenie	0 (0,0)	3 (20,0)		0 (0,0)	4 (26,7)	0,11 [0,01; 1,90] 0,035
Monozytopenie	0 (0,0)	2 (13,3)	0,14 [0,01; 2,55] 0,073	0 (0,0)	3 (20)	0,14 [0,01; 2,55] 0,073
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (26,7)	10 (66,7)	0,40 [0,16; 1,00] 0,031	4 (26,7)	10 (66,7)	0,40 [0,16; 1,00] 0,031
Asthenie	0 (0,0)	3 (20,0)	0,14 [0,01; 2,55] 0,073	0 (0,0)	3 (20,0)	0,14 [0,01; 2,55] 0,073
Hyperthermie	1 (6,7)	7 (46,7)	0,14 [0,02; 1,02] 0,015	1 (6,7)	7 (46,7)	0,14 [0,02; 1,02] 0,015
Erkrankungen des Nervensystems	3 (20)	4 (26,7)	0,75 [0,20; 2,79]	3 (20)	4 (26,7)	0,75 [0,20; 2,79]

MYR203	Behandlungsphase 48 Wochen ¹⁾			Gesamte Studienphase: 72 Wochen ²⁾		
MedDRA-Systemorganklasse ³⁾ Preferred Term ³⁾	Arm D: Bulevirtid 2 mg/tgl. N = 15 n (%)	Arm A: Peg-IFN- alfa-2a N = 15 n (%)	RR (95%- KI) ⁴⁾ p-Wert ⁵⁾	Arm D: Bulevirtid 2 mg/tgl. N = 15 n (%)	Arm A: Peg-IFN- alfa-2a N = 15 n (%)	RR (95%- KI) ⁴⁾⁶⁾ p-Wert ⁵⁾
			0,671			0,671
Kopfschmerzen	1 (6,7)	3 (20)	0,33 [0,04; 2,85] 0,291	1 (6,7)	3 (20)	0,33 [0,04; 2,85] 0,291
Somnolenz	0 (0,0)	2 (13,3)	0,20 [0,01; 3,85] 0,150	(0,0)	2 (13,3)	0,20 [0,01; 3,85] 0,150
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (6,7)	4 (26,7)	0,25 [0,03; 1,98] 0,149	1 (6,7)	4 (26,7)	0,25 [0,03; 1,98] 0,149
Nausea	0 (0,0)	4 (26,7)	0,11 [0,01; 1,90] 0,035	(0,0)	4 (26,7)	0,11 [0,01; 1,90] 0,035
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (13,3)	5 (33,3)	0,40 [0,09; 1,75] 0,203	2 (13,3)	5 (33,3)	0,40 [0,09; 1,75] 0,203
Alopezie	0 (0,0)	4 (26,7)	0,11 [0,01; 1,90] 0,035	(0,0)	4 (26,7)	0,11 [0,01; 1,90] 0,035
Ausschlag	0 (0,0)	3 (20,0)	0,14 [0,01; 2,55] 0,073	(0,0)	3 (20)	0,14 [0,01; 2,55] 0,073
Pruritus	1 (6,7)	2 (13,3)	0,50 [0,05; 4,94] 0,550	1 (6,7)	2 (13,3)	0,50 [0,05; 4,94] 0,550
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (13,3)	3 (20,0)	k. A.	3 (20,0)	3 (20,0)	1,00 [0,24; 4,18] 1,0
Virusbedingte Atemwegserkrankung	2 (13,3)	0 (0,0)	5,00 [0,26; 96,13] 0,150	2 (13,3)	0 (0,0)	5,00 [0,26; 96,13] 0,150
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0,0)	5 (33,3)	0,09 [0,01; 1,51] 0,016	0 (0,0)	5 (33,3)	0,09 [0,01; 1,51] 0,016
Myalgie	0 (0,0)	2 (13,3)	0,20 [0,01; 3,85] 0,150	0 (0,0)	2 (13,3)	0,20 [0,01; 3,85] 0,150
Psychiatrische Erkrankungen	1 (6,7)	3 (20,0)	0,33 [0,04; 2,85] 0,291	1 (6,7)	3 (20)	0,33 [0,04; 2,85] 0,291

MYR203	Behandlungsphase 48 Wochen ¹⁾			Gesamte Studienphase: 72 Wochen ²⁾		
MedDRA-Systemorganklasse ³⁾ Preferred Term ³⁾	Arm D: Bulevirtid 2 mg/tgl. N = 15 n (%)	Arm A: Peg-IFN- alfa-2a N = 15 n (%)	RR (95%- KI) ⁴⁾ p-Wert ⁵⁾	Arm D: Bulevirtid 2 mg/tgl. N = 15 n (%)	Arm A: Peg-IFN- alfa-2a N = 15 n (%)	RR (95%- KI) ⁴⁾⁶⁾ p-Wert ⁵⁾
Insomnie	1 (6,7)	2 (13,3)	0,50 [0,05; 4,94] 0,550	1 (6,7)	2 (13,3)	0,50 [0,05; 4,94] 0,550
Reizbarkeit	0 (0,0)	2 (13,3)	0,20 [0,01; 3,85] 0,150	0 (0,0)	2 (13,3)	0,20 [0,01; 3,85] 0,150
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0,0)	3 (20,0)	0,14 [0,01; 2,55] 0,073	0 (0,0)	3 (20)	0,14 [0,01; 2,55] 0,073
Verminderter Appetit	0 (0,0)	2 (13,3)	0,20 [0,01; 3,85] 0,150	0 (0,0)	2 (13,3)	0,20 [0,01; 3,85] 0,150
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (13,3)	2 (13,3)	1,00 [0,16; 6,20] 1,000	2 (13,3)	2 (13,3)	1,00 [0,16; 6,20] 1,000
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (6,7)	2 (13,3)	0,50 [0,05; 4,94] 0,550	1 (6,7)	2 (13,3)	0,50 [0,05; 4,94] 0,550
Hepatobiliäre Erkrankungen	2 (13,3)	0 (0,0)	5,00 [0,26; 96,13] 0,150	2 (13,3)	0 (0,0)	5,00 [0,26; 96,13] 0,150
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0 (0,0)	2 (13,3)	0,20 [0,01; 3,85] 0,150	0 (0,0)	2 (13,3)	0,20 [0,01; 3,85] 0,150
Menstruationsbeschwerden	0 (0,0)	2 (13,3)	0,20 [0,01; 3,85] 0,150	0 (0,0)	2 (13,3)	0,20 [0,01; 3,85] 0,150

¹⁾ Die Behandlungsdauer umfasste eine 48-wöchige Behandlung mit Bulevirtid 2 mg/tgl. (Behandlungsarm D) oder Peg-IFN-alfa-2a (Behandlungsarm A). Die mediane Expositionszeit der 48-wöchigen Behandlungsphase im Interventionsarm D (Bulevirtid 2 mg/tgl.) lag bei 48,0 (24,1; 48,3) Wochen bzw. im Kontrollarm A (Peg-IFN-alfa-2a) bei 47,1 (23,1; 47,3) Wochen.

²⁾ Die gesamte Studiendauer umfasste die 48-wöchige Behandlungsphase sowie eine 24-wöchige Nachbeobachtungsphase ohne weitere Gabe von Bulevirtid und/oder Peg-IFN-alfa-2a. Angaben zur Beobachtungsdauer der gesamten Studiendauer (48-wöchige Behandlungs- und 24-wöchige Nachbeobachtungsphase) konnten für beide Behandlungsarme nicht identifiziert werden.

³⁾ Bei mehreren Ereignissen einer/eines Studienteilnehmenden in einer bestimmten Systemorganklasse oder einem Preferred Term wurde dies als einmaliges Ereignis in der Systemorganklasse oder im Preferred Term gezählt.

⁴⁾ Angaben aus Modul 4, Dossier.

⁵⁾ Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

⁶⁾ Für die gesamte Studiendauer (48-wöchige Behandlungsphase und 24-wöchige Nachbeobachtungsphase ohne Behandlung mit Bulevirtid und/oder Peg-IFN-alfa-2a) liegen keine Angaben zu den Beobachtungszeiten pro Behandlungsarm vor. Im Interventionsarm D brachen bis Studienende 13,3 % und im Kontrollarm A 33,3 % der Teilnehmenden die Studie vorzeitig ab.

Abkürzungen: k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; Peg-IFN: pegyliertes Interferon; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)

MYR201 (HDV)

In Tabelle 27 sind alle UE für die Studie MYR201 (HDV) dargestellt. Aufgrund des Unterschieds von 24 Wochen in den Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen wird auf eine Darstellung von Effektschätzern verzichtet.

Tabelle 27: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ für die gesamte Studiendauer, Studie MYR201 (HDV) (Sicherheitspopulation)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Arm A: Bulevirtid 2 mg 24 W, Peg-IFN-alfa-2a 48 W¹⁾ N = 8 <i>n (%)</i>	Arm C: Peg-IFN-alfa-2a 48 W²⁾ N = 8 <i>n (%)</i>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8 (100,0)	7 (87,5)
Leukopenie	7 (87,5)	7 (87,5)
Neutropenie	7 (87,5)	7 (87,5)
Thrombozytopenie	6 (75,0)	6 (75,0)
Anämie	2 (25,0)	0 (0,0)
Eosinophilie	1 (12,5)	0 (0,0)
Untersuchungen	7 (87,5)	3 (37,5)
Alanin-Aminotransferase erhöht	7 (87,5)	3 (37,5)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	6 (75,0)	3 (37,5)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (12,5)	2 (25,0)
Elektrokardiogramm QT verlängert	1 (12,5)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (62,5)	4 (50,0)
Grippeähnliche Erkrankung	5 (62,5)	3 (37,5)
Fatigue	2 (25,0)	4 (50,0)
Pyrexie	0 (0,0)	1 (12,5)
Schwindel	1 (12,5)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (12,5)	1 (12,5)
Reizbarkeit	1 (12,5)	0 (0,0)

¹⁾ Im Behandlungsarm A betrug die Beobachtungszeit gemäß Studienprotokoll 96 Wochen: 24 Wochen Bulevirtid 2 mg/tgl., danach 48 Wochen Peg-IFN-alfa-2a und im Anschluss 24 Wochen Nachbeobachtungszeit ohne Behandlung mit Bulevirtid und/oder Peg-IFN-alfa-2a.

²⁾ Im Behandlungsarm C betrug die Beobachtungszeit gemäß Studienprotokoll 72 Wochen: 48 Wochen Peg-IFN-alfa-2a und im Anschluss 24 Wochen Nachbeobachtungszeit ohne Behandlung mit Peg-IFN-alfa-2a.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; Peg-IFN: pegyliertes Interferon; PT: Preferred Term; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; W: Woche

Unerwünschte Ereignisse des Schweregrades ≥ 3 ($\geq 5\%$)

In der Studie MYR202 ist das SOC Untersuchungen und das PT Alanin-Aminotransferase erhöht als UE Grad ≥ 3 über die gesamte Studiendauer (48 Wochen) mit einer Inzidenz von $\geq 5\%$

ausschließlich im Interventionsarm A (Bulevirtid 2 mg + Tenofovir) aufgetreten (7,1 %), während im Kontrollarm D (Tenofovir) jeweils kein Ereignis aufgetreten ist (RR: 5,00 [95%-KI 0,25; 99,67], $p = 0,1535$). Während der 24 Wochen Behandlungsphase trat in keinem Studienarm ein UE mit einer Inzidenz von ≥ 5 % auf.

Als weiteres UE Schweregrad ≥ 3 trat bei nur einer Person im Interventionsarm (3,6 %), nicht aber im Kontrollarm auf: SOC Blut und lymphatisches System und PT Lymphopenia. Für den Kontrollarm D ist ausschließlich bei einer Person (3,6 %) ein schweres UE (SOC hepatische Störungen, PT hepatische Zirrhose) aufgetreten.

In Tabelle 28 sind UE Grad ≥ 3 mit einer Inzidenz ≥ 5 % für die Studie MYR203 dargestellt. Es konnten nur Ergebnisse für die gesamte Studiendauer von 72 Wochen identifiziert werden. Insgesamt wurden in beiden Behandlungsarmen nur wenige schwere UE identifiziert, die überwiegend im Kontrollarm A auftraten.

Tabelle 28: UE Grad ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 5 % für die Behandlungsphase und gesamte Studiendauer, Studie MYR203 (Sicherheitspopulation)

MYR203 MedDRA- Systemorganklasse ³⁾ Preferred Term ³⁾	Behandlungsphase 48 Wochen ¹⁾			Gesamte Studienphase: 72 Wochen ²⁾		
	Arm D: Bulevirtid 2 mg/tgl. N = 15 n (%)	Arm A: Peg-IFN- alfa-2a N = 15 n (%)	RR (95%- KI) ⁴⁾ p-Wert ⁴⁾⁵⁾	Arm D: Bulevirtid 2 mg/tgl. N = 15 n (%)	Arm A: Peg-IFN- alfa-2a N = 15 n (%)	RR (95%- KI) ⁴⁾⁶⁾ p-Wert ⁴⁾⁵⁾
Untersuchungen	k. A.	k. A.	k. A.	2 (13,3)	2 (13,3)	1,00 [0,16; 6,20] 1,0
Gallensäuren insgesamt erhöht	k. A.	k. A.	k. A.	0 (0,0)	1 (6,7)	n. a.
Alanin- Aminotransferase erhöht	k. A.	k. A.	k. A.	2 (13,3)	1 (6,7)	2,00 [0,20; 19,78] 0,550
Aspartat- Aminotransferase erhöht	k. A.	k. A.	k. A.	1 (6,7)	1 (6,7)	n. a.
Gamma- Glutamyltransferase erhöht	k. A.	k. A.	k. A.	1 (6,7)	1 (1,6)	n. a.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	k. A.	k. A.	k. A.	0 (0,0)	5 (33,3)	0,09 [0,01; 1,51] 0,016
Neutropenie	k. A.	k. A.	k. A.	0 (0,0)	4 (26,7)	0,11 [0,01; 1,90] 0,038
Thrombozytopenie	k. A.	k. A.	k. A.	0 (0,0)	2 (13,3)	0,20 [0,01; 3,85] 0,150

MYR203	Behandlungsphase 48 Wochen ¹⁾			Gesamte Studienphase: 72 Wochen ²⁾		
MedDRA-Systemorganklasse ³⁾ Preferred Term ³⁾	Arm D: Bulevirtid 2 mg/tgl. N = 15 n (%)	Arm A: Peg-IFN- alfa-2a N = 15 n (%)	RR (95%- KI) ⁴⁾ p-Wert ⁴⁾⁵⁾	Arm D: Bulevirtid 2 mg/tgl. N = 15 n (%)	Arm A: Peg-IFN- alfa-2a N = 15 n (%)	RR (95%- KI) ⁴⁾⁶⁾ p-Wert ⁴⁾⁵⁾
Leukopenie	k. A.	k. A.	k. A.	0 (0,0)	3 (20,0)	0,14 [0,01; 2,55] 0,073
Anämie	k. A.	k. A.	k. A.	0 (0,0)	1 (6,7)	n. a.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	k. A.	k. A.	k. A.	1 (6,7)	0 (0,0)	n. a.
Brustschmerzen	k. A.	k. A.	k. A.	1 (6,7)	0 (0,0)	n. a.

¹⁾ Die Behandlungsdauer umfasste eine 48-wöchige Behandlung mit Bulevirtid 2 mg/tgl. (Behandlungsarm D) oder Peg-IFN-alfa-2a (Behandlungsarm A). Die mediane Expositionszeit der 48-wöchigen Behandlungsphase im Interventionsarm D (Bulevirtid 2 mg/tgl.) lag bei 48,0 (24,1; 48,3) Wochen bzw. im Kontrollarm A (Peg-IFN-alfa-2a) bei 47,1 (23,1; 47,3) Wochen.

²⁾ Die gesamte Studiendauer umfasste die 48-wöchige Behandlungsphase sowie eine 24-wöchige Nachbeobachtungsphase ohne weitere Gabe von Bulevirtid und/oder Peg-IFN-alfa-2a. Angaben zur Beobachtungsdauer der gesamten Studiendauer (48-wöchige Behandlungs- und 24-wöchige Nachbeobachtungsphase) konnten für beide Behandlungsarme nicht identifiziert werden.

³⁾ Bei mehreren Ereignissen einer/eines Studienteilnehmenden in einer bestimmten Systemorganklasse oder einem Preferred Term wurde dies als einmaliges Ereignis in der Systemorganklasse oder im Preferred Term gezählt.

⁴⁾ Angaben aus Modul 4, Dossier.

⁵⁾ Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

⁶⁾ Für die gesamte Studiendauer (48-wöchige Behandlungsphase und 24-wöchige Nachbeobachtungsphase ohne Behandlung mit Bulevirtid und/oder Peg-IFN-alfa-2a) liegen keine Angaben zu den Beobachtungszeiten pro Behandlungsarm vor. Im Interventionsarm D brachen bis Studienende 13,3 % und im Kontrollarm A 33,3 % der Teilnehmenden die Studie vorzeitig ab.

Abkürzungen: k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. a.: nicht anwendbar; Peg-IFN: pegyliertes Interferon; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

In der Studie MYR201 (HDV) wurden im Behandlungsarm A (24 Wochen Bulevirtid, 48 Wochen Peg-IFN-alfa-2a) bei jeweils zwei Teilnehmenden (25,0 %) schwere UE festgestellt.

Bei jeweils einer Person (12,5 %) sowohl im Interventions- als auch Kontrollarm wurden folgende UE festgestellt: SOC Blut und lymphatisches System, Untersuchungen. Im Interventionsarm wurden bei einem Teilnehmenden erhöhte Alanin-Aminotransferase-, Aspartat-Aminotransferase-Werte sowie bei einer weiteren Person Leukopenie und Neutropenie beobachtet. Im Behandlungsarm C (48 Wochen Peg-IFN-alfa-2a) wurden bei einer Person Thrombozytopenie und Neutropenie und bei einer weiteren Person erhöhte Alanin-Aminotransferase-, Aspartat-Aminotransferase- und Gamma-Glutamyltransferase-Werte beobachtet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

In der Studie MYR202 sind über den gesamten Studienzeitraum (48 Wochen) und die 24-Wochen-Behandlungsphase im Studienarm A (Bulevirtid 2 mg/tgl. + Tenofovir) keine SUE aufgetreten, während im Studienarm D (Tenofovir) bereits in der Behandlungsphase (24 Wochen) bei einer Person (3,6 %) ein SUE (Hepatische Leberzirrhose) aufgetreten ist.

In der Studie MYR203 sind in beiden Studienarmen keine SUE berichtet worden.

In der Studie MYR201 (HDV) traten keine SUE in beiden Behandlungsarmen auf.

Therapieabbruch aufgrund von UE

In der Studie MYR202 wurde nur bei einer Person (6,7 %) ein Therapieabbruch aufgrund von UE (PT Pruritus und PT Fatigue) im Arm D (Tenofovir) beobachtet.

In der Studie MYR203 konnte nur in der SOC Untersuchungen im Kontrollarm bei 13,3 % der Teilnehmenden ein Therapieabbruch aufgrund eines UE beobachtet werden. Im Interventionsarm traten keine UE auf (RR: 0,20 [95%-KI: 0,01; 3,85]; p-Wert: 0,150).

Bei einer Person im Kontrollarm (6,7 %) konnten folgende UE beobachtet werden: PT Gallensäure erhöht, Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Hämatokrit erniedrigt, SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und PT Anämie.

Es konnten nur Ergebnisse für die gesamte Studiendauer von 72 Wochen identifiziert werden.

In der Studie MYR201 (HDV) wurde keine Therapie aufgrund von UE abgebrochen.

UE von besonderem Interesse

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden als UE von besonderem Interesse definiert. In der Studie MYR202 sind über den gesamten Studienzeitraum (48 Wochen) Reaktionen an der Injektionsstelle bei 2 (7,1 %) der Studienteilnehmer/innen im Studienarm A (Bulevirtid 2 mg + Tenofovir) aufgetreten, während im Studienarm D (Tenofovir) kein Ereignis aufgetreten ist (RR: 5,00 [95%-KI 0,25; 99,67], p = 0,154).

In der Studie MYR203 traten im gesamten Studienverlauf bei 2 Personen des Behandlungsarms D (Bulevirtid 2 mg/tgl.) Reaktionen an der Injektionsstelle auf (jeweils Erythema an der Injektionsstelle und Induration an der Injektionsstelle). Im Behandlungsarm A (Peg-IFN-alfa-2a) trat bei einer Person ein Erythem an der Injektionsstelle auf.

Es konnten keine Angaben zu UE von besonderem Interesse in der Studie MYR201 (HDV) identifiziert werden.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Bulevirtid (Hepcludex®)

Bulevirtid (Hepcludex®) ist zugelassen zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus-(HDV)-Infektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden. Es handelt sich um eine Zulassung unter „besonderen Bedingungen“, die befristet ist. Der pharmazeutische Unternehmer muss innerhalb eines festgelegten Zeitraums Ergebnisse weiterer laufender Studien (MYR204: Ergebnisse zu Februar 2023 und MYR301: Ergebnisse zu Februar 2025 erwartet) vorlegen und eine Datenerhebung mittels eines MYR-HDV-Registers durchführen.

Die Nutzenbewertung basiert auf den Studien MYR202, MYR203 und ergänzend auf der Substudie MYR201 (HDV). Zugelassen ist Bulevirtid in einer Dosierung von 2 mg/tgl. als Monotherapie oder Kombinationstherapie mit einem Nukleosid-/Nukleotidanalogen zur Behandlung der HBV-Grundinfektion [2]. Eine Kombinationstherapie mit Peg-IFN-alfa-2a ist nicht zugelassen. Aus diesem Grund werden die Behandlungsarme mit Bulevirtid 5 mg/tgl. bzw. 10 mg/tgl. sowie Kombinationstherapien mit Peg-IFN-alfa-2a nicht dargestellt. Als relevant für die Nutzenbewertung werden Behandlungsarme mit Bulevirtid 2 mg/tgl. mit Tenofovir (MYR202: Behandlungsarm A) bzw. Bulevirtid 2 mg/tgl. Monotherapie (MYR203: Behandlungsarm D) gegenüber einer Therapie mit Tenofovir (MYR202: Behandlungsarm D) bzw. Peg-IFN-alfa-2a-Monotherapie (MYR203: Behandlungsarm A) angesehen. Für die Studie MYR201 (HDV) wurden die Ergebnisse der Behandlungsarme A (24 Wochen Bulevirtid 2 mg/tgl., im Anschluss 48 Wochen Peg-IFN-alfa-2a) und C (48 Wochen Peg-IFN-alfa-2a) ergänzend dargestellt.

Alle Studien wurden in Russland durchgeführt. In der Studie MYR202 wurden zudem in 4 der 16 Studienzentren auch Personen aus Deutschland eingeschlossen, wobei der Anteil an Teilnehmenden zwischen den Ländern nicht berichtet wurde. Man kann von einer Übertragbarkeit der Patientenpopulation auf den deutschen Versorgungskontext ausgehen.

In alle Studien waren Teilnehmende zwischen 18 und 65 Jahren eingeschlossen. Das Alter im Median lag zwischen 35,0–39,0 (min; max: 20; 64) Jahren. Gemäß Zulassung gelten keine Altersbeschränkungen, wodurch nicht die gesamte Altersspanne in den Patientenpopulationen der Studien mitumfasst ist.

4.2 Design und Methodik der Studien

Es werden nur die Studien MYR202 und MYR203 berücksichtigt. Aufgrund der ergänzenden Darstellung der Studie MYR201 (HDV) wird auf eine Diskussion der Ergebnisse verzichtet.

Studie MYR202

Die Studie MYR202 ist eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von drei Dosierungen Bulevirtid (2 mg/tgl., 5 mg/tgl. und 10 mg/tgl.) in Kombination mit Tenofovir (Tenofovir disoproxil 245 mg) für 24 Wochen im Vergleich zu einer Tenofovir-Monotherapie zur Unterdrückung der Hepatitis-B-Virus-(HBV)-Replikation bei erwachsenen Patienten und Patientinnen mit chronischer Hepatitis D. 120 Personen wurden im Verhältnis von 1:1:1:1 auf vier Behandlungsarme, stratifiziert nach

Leberzirrhose (ja/nein), Land (Deutschland/Russland), Teilnahme an PK-Studie (ja/nein), randomisiert. Geplant war zunächst nur eine Stratifizierung nach Leberzirrhose (ja/nein). Es bleibt unklar, ab wann eine Änderung der Stratifizierungsfaktoren durchgeführt wurde, da erstmalig die drei Stratifizierungsfaktoren im Studienbericht berichtet werden, als die Studie bereits abgeschlossen war.

Alle Teilnehmenden sollten mindestens 12 Wochen vor Studienbeginn mit einem Nukleotid-/Nukleosid-Analogon vorbehandelt worden sein. Sofern Teilnehmende zum Zeitpunkt des Screenings nicht vorbehandelt waren, erhielten sie 12 Wochen vor Randomisierung Tenofovir. Eine systemische antivirale Vortherapie (Tenofovir, Entecavir) erhielten 46,4 % bzw. 32,1 % der Personen im Interventions- und Kontrollarm. Es wurden 25 (20,8 %) Teilnehmende für eine PK-Substudie im Verhältnis 1:1:1 in eine der drei Interventionsarme randomisiert. Hierfür war die schriftliche Einwilligung des Patienten bzw. der Patientin notwendig. Es folgte eine 24-wöchige Behandlungsphase und im Anschluss eine 24-wöchige Nachbeobachtungsphase, bei der alle Teilnehmenden Tenofovir erhielten.

Für alle Endpunkte wurden post hoc Zusatzanalysen mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test sowie Effektschätzer (relatives Risiko) berechnet. Ergänzend wird die im SAP präspezifizierte Berechnung des p-Wertes anhand des exakten Fischer-Tests angegeben.

Für beide Behandlungsarme konnten keine Angaben zur gesamten Beobachtungsdauer (Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase) identifiziert werden. Für den Interventionsarm wurde eine mediane Expositionszeit für Bulevirtid von 24,1 (min; max: 23,9; 36,7) Wochen angegeben. Die Behandlungsdauer sollte gemäß Studienprotokoll 24 Wochen nicht überschreiten; unklar bleibt jedoch, wie sich ein Maximalwert von 36,7 Wochen ergibt. Für Tenofovir wurden für beide Behandlungsarme Angaben zur Expositionsdauer von nur 85,7 % der Teilnehmenden des Behandlungsarms A bzw. für 82,1 % der Personen des Behandlungsarms D gemacht. Die mediane Expositionsdauer für den Interventionsarm (Bulevirtid 2 mg/tgl. + Tenofovir) lag bei 50,1 (min; max: 29,6; 61,6) und des Kontrollarms (Tenofovir) bei 60,0 (4,1; 61,1) Wochen. Es bleibt unklar, ob eine mögliche Vorbehandlung von Personen mit Tenofovir in beiden Behandlungsarmen vor Baseline mitumfasst ist, da die Gesamtstudiendauer gemäß Studienprotokoll 48 Wochen betragen sollte. Zudem konnten keine Informationen zu Anzahl an Unterbrechungen, Dosis-Intensivität, Gesamtdosis, Exposition ab Baseline für Tenofovir in beiden Behandlungsarmen identifiziert werden.

Es wird insgesamt von einem hohen Verzerrungspotential auf Studienebene ausgegangen. Gründe hierfür sind wie folgt:

Die Studienteilnehmer/Studienteilnehmerinnen konnten an einer PK-Substudie innerhalb der Studie teilnehmen. Mit der Teilnahme an der PK-Substudie war ein Einschluss in einen der drei Interventionsarme vorgesehen, ein Einschluss in die Kontrollgruppe jedoch aktiv ausgeschlossen. Hierdurch wird Einfluss auf die zufällige Verteilung genommen, das Grundprinzip einer Randomisierung. Ursprünglich war eine Blockrandomisierung mittels IWRS-System vorgesehen, diese wurde durch Hinzufügen einer 2. Randomisierungsliste für die PK-Substudie aufgehoben und eine einfache Randomisierung für die Teilnehmenden, die nicht an der Substudie teilnehmen, durchgeführt. Der pU führt dazu ergänzend aus, dass „um die Rekrutierung in die PK-Substudie zu erhöhen, Randomisierungsnummern, die mit der Teilnahme an der PK-Substudie verbunden waren, vorrangig in der finalen Phase der Studie zugeordnet [wurden], dabei wurde die Reihenfolge der Randomisierungsnummern umgangen“ [16]. Des Weiteren wird berichtet, dass zwei in den Behandlungsarm D (Tenofovir) randomisierte Teilnehmende stattdessen den Behandlungsarmen

A (Bulevirtid 2 mg/tgl. + Tenofovir) und C (Bulevirtid 10 mg/tgl. + Tenofovir) zugeteilt wurden, um die Mindestanforderung von 10 Personen je Behandlungsarm für die Interimsanalyse zu erfüllen. Es kann aus diesem Grund nicht abschließend geklärt werden, inwieweit eine adäquate Verteilung der Patienten und Patientinnen auf die Behandlungsarme durchgeführt wurde. Auch die EMA sieht dieses Vorgehen bei der Randomisierung der Studienteilnehmenden als verzerrenden Faktor an, da es möglich ist, dass Personen mit einem besseren Gesundheitszustand und besseren klinischen Ergebnissen einem der Bulevirtid-Arme zugeordnet wurden. Darüber hinaus bestünde durch das späte Zuordnen der mit der PK-Substudie verbundenen Randomisierungsnummern in die Studie die Möglichkeit, dass Personen vorrangig Bulevirtid statt Tenofovir-Monotherapie erhalten [3].

Der SAP vom 13. November 2018 wurde erst nach der letzten Studiervisite erstellt (31. Januar 2018) und bis zur Fertigstellung des Studienberichts (10. September 2019) erfolgten umfangreiche, nur z. T. nachvollziehbare Änderungen in der Auswertestrategie: u. a. Streichung der Auswertung von Anti-HBsAg-Antikörpern, da keine Antikörper im Studienverlauf detektiert wurden, Streichung der Auswertung nach länderspezifischer Verteilung der Teilnehmenden. Dies weist zwar auf den explorativen Charakter der Phase-II-Studie hin, jedoch fehlen Angaben zum finalen Datenschnitt, sodass es Hinweise auf ergebnisgesteuerte Auswertungen und Berichten von Ergebnissen gibt. Weitere Limitationen sind das offene Studiendesign, die fehlende Verblindung der Studienteilnehmenden und des Prüfpersonals und eine insgesamt geringe Anzahl an Teilnehmenden (N = 30 je Behandlungsarm).

Die oben genannten Unsicherheiten bezüglich der MYR202-Studie werden untermauert von Imbalancen in den Patientencharakteristika.

Protokollverletzungen wurden für die gesamte Studie berichtet, nicht jedoch pro Behandlungsarm, weshalb eine abschließende Beurteilung nicht möglich ist. Im Interventionsarm A lag der Anteil an weiblichen Teilnehmern bei 46,4 % im Vergleich zu 28,6 % im Kontrollarm. Im Interventionsarm A wurden mit 78,6 % weniger Teilnehmende mit einer früheren Alkoholabhängigkeit eingeschlossen als im Kontrollarm D (96,4 %). Auch waren mehr Teilnehmende im Interventionsarm mit 85,7 % vorbehandelt als im Kontrollarm D (78,6 %). Der Anteil an Personen im Interventionsarm A im Vergleich zu Kontrollarm D mit einer Vorbehandlung mit Immunstimulantien lag bei 71,4 % vs. 64,3 % und einer systemischen antiviralen Therapie bei 46,4 % vs. 32,1 %, insbesondere Tenofovir wurde häufig eingesetzt (Interventionsarm A: 21,4 % vs. Kontrollarm D: 10,7 %).

Imbalancen traten auch bei den serologischen Tests zu Beginn der Studie auf. Der Anteil an Personen mit HBsAg-positivem Ergebnis war im Interventionsarm A höher als im Kontrollarm D (21,4 % vs. 3,6 %). Antikörper gegen HBsAg konnten im Interventionsarm bei 64,3 % im Interventionsarm nachgewiesen werden, während der Anteil im Arm D mit 78,6 % höher war.

Insgesamt ist die Aussagekraft der Ergebnisse aufgrund der Vielzahl an methodischen Mängeln und dem dadurch zugrunde liegenden hohen Verzerrungspotential stark eingeschränkt.

Studie MYR203

Die Studie MYR203 ist eine multizentrische, offene, randomisierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bulevirtid-Monotherapie oder in Kombination mit Peginterferon-alfa-2a bzw. Tenofovir im Vergleich zu Peginterferon-alfa-2a-Monotherapie bei erwachsenen Patienten und Patientinnen mit einer chronischen Hepatitis-B/Hepatitis-D-Koinfektion. Die Studie gliedert sich in zwei Phasen. Die erste Phase umfasste die

Behandlungsgruppen A–D und die zweite Phase die Behandlungsgruppen E–F. 90 Personen wurden in einem Verhältnis von 1:1:1:1:1 in die Behandlungsarme randomisiert. Für die Nutzenbewertung ist die Phase 1 (insgesamt 60 Teilnehmende) mit den Behandlungsarmen A Peg-IFN-alfa-2a 180 µg (N = 15) und D Bulevirtid 2 mg/tgl. (N = 15) relevant. Die Studie teilt sich in eine Screeningphase (Dauer bis zu 4 Wochen), eine Behandlungsphase (Dauer 48 Wochen) und eine Nachbeobachtungsphase (Dauer 24 Wochen). In der Nachbeobachtungsphase erhielten die Teilnehmenden keine Behandlung mit Peg-IFN-alfa-2a und/oder Bulevirtid.

Es war vorgesehen, Patienten und Patientinnen die Teilnahme an einer PK-Substudie zu ermöglichen. In Phase 1 war hierfür vorgesehen, 10 der 15 Teilnehmenden jeweils in Behandlungsarm B und C (Kombinationstherapie von Bulevirtid 2 mg/tgl. bzw. 5 mg/tgl. mit Peg-IFN-alfa-2a) zu randomisieren. Eine schriftliche Einwilligung des Patienten bzw. der Patientin war hierfür notwendig.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch angesehen.

Aufgrund der Option einer Teilnahme an der PK-Substudie in einem der 2 Behandlungsarme bestand die Möglichkeit, den Einschluss in die Kontrollgruppe aktiv auszuschließen. Hierdurch wird auf die zufällige Verteilung der Teilnehmenden, das Grundprinzip einer Randomisierung, Einfluss genommen. Unklar bleibt, inwieweit eine adäquate Allokation in die Behandlungsgruppen vorgenommen wurde, da anscheinend unterschiedliche Gewichtungen bei der Randomisierung durchgeführt wurden. So war dem IWRS-System vorgegeben, Teilnehmende der PK-Substudie in die Behandlungsarme B–C zu randomisieren. Da zum Studienbeginn Protokolländerungen, inklusive des Hinzufügens des Behandlungsarms D (Bulevirtid 2 mg/tgl.), nicht bewilligt waren, wurden 35 der 60 (58,3 %) Teilnehmenden in die Behandlungsarme A–C randomisiert, da der Behandlungsarm D für die Randomisierung gesperrt war. Danach wurden Teilnehmende bevorzugt in den Behandlungsarm D randomisiert, um eine Allokation von 1:1:1:1 zu gewährleisten. Auch die EMA sieht dieses Vorgehen bei der Randomisierung der Studienteilnehmenden als verzerrenden Faktor an, da es möglich ist, dass Personen mit einem besseren Gesundheitszustand und besseren klinischen Ergebnissen einem der Bulevirtid-Arme zugeordnet wurden [3].

Es wurde erst nach der letzten Studienvisite (29. Mai 2018) der SAP (V.1: 13. Dezember 2018) erstellt und es wurden bis zur Erstellung des ersten Studienberichts umfangreiche Änderungen vorgenommen, die den explorativen Charakter der Studie betonen. Angaben zum finalen Datenschnitt konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Zwar können einige Änderungen, wie das Angleichen an die Operationalisierung anderer Studien des pU, nachvollzogen werden, jedoch gibt es in der Gesamtschau Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Auswertung. Hinzu kommen Limitationen aufgrund des offenen Studiendesigns und der damit verbundenen fehlenden Verblindung der Studienteilnehmenden und des Studienpersonals sowie aufgrund der geringen Fallzahl.

Die oben genannten Unsicherheiten bezüglich der adäquaten Randomisierung spiegeln sich in Imbalancen der Patientencharakteristika wider. Die Teilnehmenden im Kontrollarm A waren im Durchschnitt jünger (34,1 (SD: 7,0) Jahre) als im Interventionsarm D (42,0 (SD: 9,6) Jahre). In den Kontrollarm wurden mehr weibliche Patienten (66,7 %) als in den Interventionsarm (26,7 %) eingeschlossen. Es wurden in den Kontrollarm mehr Personen mit einer Vortherapie mit Immunstimulantien (Kontrollarm 26,7 % vs. Interventionsarm: 6,7 %), darunter insbesondere Peg-IFN-alfa-2a (Kontrollarm: 13,4 % vs. Interventionsarm: 0,0 %), eingeschlossen. Der Anteil an Personen mit HBsAg-positivem Ergebnis war im Interventionsarm höher als im Kontrollarm (Interventionsarm: 20,0 % vs. Kontrollarm: 6,7 %). Der Anteil an Personen mit einem positiven Anti-

HBeAg-Antikörper-Testergebnis war im Interventionsarm geringer als im Kontrollarm (66,7 % vs. 93,3 %). Im Interventionsarm wurde bei 13,3 % der Personen ein positiver Anti-HCV-AK detektiert im Vergleich zu 26,7 % im Kontrollarm.

In der Studie MYR203 war die mediane Expositionszeit im Interventionsarm D (Bulevirtid 2 mg/tgl.) 48,0 (24,1; 48,3) Wochen bzw. im Kontrollarm A (Peg-IFN-alfa-2a) 47,1 (23,1; 47,3) Wochen. Angaben zur gesamten Studiendauer (Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase) konnten nicht identifiziert werden. Es haben 33,3 % im Kontrollarm und 13,3 % im Interventionsarm die Studie vorzeitig abgebrochen. Angaben über den Anteil an Personen, die die Behandlungsphase abgeschlossen bzw. vorzeitig abgebrochen haben, konnten nicht identifiziert werden.

4.3 Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst. Es traten in keiner der Studien Todesfälle auf.

4.4 Morbidität

Die Endpunkte virologisches Ansprechen (HDV-RNA-Ansprechen, HBV-DNA-Ansprechen), serologisches Ansprechen (HBeAg-Ansprechen) sowie HBeAg werden ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt. Zugrunde gelegt werden hierfür Konzentrationsmessungen der HDV-RNA-Viruslast und HBV-DNA-Viruslast bzw. HBeAg zu den Visiten im Vergleich zu Baseline. Da diese bereits durch die Endpunkte HDV-RNA-Ansprechen bzw. HBV-DNA-Ansprechen und HBeAg-Ansprechen abgedeckt sind, werden diese nicht in der Nutzenbewertung dargestellt.

Der Endpunkt biochemisches Ansprechen (Anteil an Personen mit ALT-Wert ≤ 31 U/L für weibliche und ≤ 41 U/L für männliche Patienten zu den Visiten) und kombiniertes Ansprechen (HDV-RNA-Ansprechen oder biochemisches Ansprechen) werden aufgrund der fehlenden Validität des Endpunkts biochemisches Ansprechen als Surrogatendpunkt nicht in der Nutzenbewertung dargestellt. Zur Untersuchung von hepatozellulären Veränderungen sind direkt messbare Methoden verfügbar.

Der Endpunkt Fibrose wird aufgrund unzureichender Operationalisierung und unklarer Surrogatvalidierung nicht dargestellt. Die Beurteilung einer Leberfibrose durch transiente Elastometrie für eine Teilpopulation der Studie MYR202 wird aufgrund unklarer Schweregradeinteilung der Fibrose nicht in die Nutzenbewertung aufgenommen.

HDV-RNA-Ansprechen

HDV-RNA-Ansprechen war in beiden Studien definiert als negatives HDV-RNA-PCR-Testergebnis oder eine Verringerung um $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL im Vergleich zu Baseline. Es handelt sich bei dem Endpunkt um einen Laborparameter, der nicht per se patientenrelevant ist. Die HDV-RNA-Bestimmung wird zu diagnostischen Zwecken und zur Therapiekontrolle angewandt. Eine persistierende HDV-Replikation wird zur Prädiktion des Überlebens und dem Beginn einer antiviralen Therapie angesehen [22]. Der pU reicht mit dem Dossier eine Studie ein, in der eine Reduktion der HDV-RNA-Werte um $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml zu Woche 24 mit einem negativen prädiktiven Wert von 95 % kein Therapieansprechen vorhersagen konnte [15]. Es handelt sich jedoch nicht um eine Studie zur Surrogatvalidierung. Der Endpunkt wird aufgrund der unklaren Validität als

Surrogatendpunkt sowie der unklaren Patientenrelevanz ergänzend dargestellt, da das HDV-Ansprechen für die Beurteilung des klinischen Verlaufs als relevant angesehen wird.

In der Studie MYR202 wurde der primäre Endpunkt a priori definiert als HDV-RNA-Ansprechen zu Woche 24. Als anhaltendes HDV-RNA-Ansprechen war das HDV-RNA-Ansprechen zu Woche 24 und zu Woche 48 definiert. Es zeigte sich zum Behandlungsende nach 24 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm (Bulevirtid 2 mg/tgl. + Tenofovir: 53,6 %) gegenüber der Tenofovir-Monotherapie (3,6 %). Zum Ende der Nachbeobachtungsphase konnte hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Unklar bleibt, ob die Beobachtungszeiten der Studienarme A und D vergleichbar sind, da hierzu keine Angaben vorliegen. Insofern kann nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern die berichteten dichotomen Effektschätzer als adäquat angesehen werden können bzw. beobachtungszeitadjustierte Auswertungen geeigneter sind.

In der Studie MYR203 zeigte sich für den post hoc berechneten kombinierten Endpunkt erst zu Woche 72 ein statistisch signifikanter Vorteil des Interventionsarms D (Bulevirtid 2 mg/tgl.: 33,3 %) im Vergleich zum Kontrollarm A (Peg-IFN-alfa-2a: 0,0 %). Dabei sind im Kontrollarm 33,3 % (5 von 15 Personen) und im Interventionsarm 20,0 % (3 von 15 Personen) der Studienteilnehmenden als Nicht-Responder imputiert worden. Imputationsgründe wurden nicht berichtet. Es erscheint möglich, dass sich die hohen Imputationsraten durch die Studienabbrecher ergeben. Im Kontrollarm brachen 33,3 % und im Interventionsarm 13,3 % die Studie zu Woche 72 ab. Da auch für die Studie MYR203 keine Angaben zu den Beobachtungszeiten für die gesamte Studiendauer pro Behandlungsarm vorliegen, bleibt – bei vergleichbaren Expositionszeiten – eine gewisse Unklarheit über die Eignung der verwendeten Effektschätzer.

Zusammenfassend ist zu beachten, dass in dem jeweiligen Interventionsarm trotz großer Effektstärke zum Behandlungsende (MYR202) bzw. Studienende (MYR203) eine hohe Unsicherheit in der Aussagesicherheit des Endpunkts besteht, die sich in einem breiten Konfidenzintervall zeigt. Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt für beide Studien aufgrund von Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung, des unklaren Einflusses eines offenen Studiendesigns auf den Laborparameter sowie Limitationen bei der Erstellung der Randomisierungssequenz und unklarer Allokation als hoch anzusehen. Einschränkungen in der Aussagekraft kommen aufgrund des hohen Anteils an Imputationen insbesondere zum Studienende (Studie MYR203) und der geringen Fallzahl hinzu. Aufgrund der unklaren Beobachtungsdauer der Behandlungsarme in beiden Studien (insbesondere in der Studie MYR202) sind die angegebenen Effektschätzer mit zusätzlichen Unsicherheiten verbunden.

HBV-DNA-Ansprechen

Das HBV-DNA-Ansprechen ist ein Laborparameter, der nicht per se patientenrelevant ist. Da jedoch eine HDV-Infektion nur zusammen mit einer HBV-Infektion auftreten kann und der zugrunde liegende Wirkmechanismus von Bulevirtid auch Einfluss auf die HBV-Replikation nimmt, wird der Endpunkt trotz unklarer Patientenrelevanz und unklarer Validität als Surrogatendpunkt ergänzend dargestellt.

In der Studie MYR202 wurde post hoc ein HBV-DNA-Ansprechen gemäß Modul 4 unterschiedlich operationalisiert: HBV-DNA-PCR-negatives Testergebnis oder als kombinierter Endpunkt HBV-DNA-PCR-negativ oder Reduktion um $< 1 \log_{10}$ -IU/ml. Aufgrund der unklaren Operationalisierung wird auf eine Darstellung des Endpunktes verzichtet.

In der Studie MYR203 war a priori ein negatives HBV-DNA-PCR-Ansprechen definiert als negatives PCR-Testergebnis zu Woche 48, 72. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Ähnlich wie beim Endpunkt HDV-RNA-Ansprechen wurden insbesondere zum Studienende häufig fehlende Werte als Nicht-Responder imputiert: im Kontrollarm 33,3 % (5 von 15 Personen) und im Interventionsarm 20,0 % (3 von 15 Personen). Unklar bleibt, ob dies aufgrund eines Studienabbruchs oder auch aus anderen Gründen erfolgte. Im Kontrollarm brachen 33,3 % und im Interventionsarm 13,3 % die Studie ab.

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt für beide Studien aufgrund von Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung, des unklaren Einflusses eines offenen Studiendesigns auf den Laborparameter sowie Limitationen bei der Erstellung der Randomisierungssequenz und unklarer Allokation als hoch anzusehen. Einschränkungen in der Aussagekraft kommen aufgrund des hohen Anteils an Imputationen insbesondere zum Studienende (Studie MYR203) und der geringen Fallzahl hinzu.

Serologisches Ansprechen (HBsAg)

Als serologisches Ansprechen war definiert der Anteil an Personen mit einer Verringerung der HBsAg-Konzentration im Serum um mindestens $1 \log_{10}$ IU/ml oder ein negatives HBsAg-Ergebnis. In beiden Studien sollten bei einem negativen HBsAg-Ergebnis im weiteren Studienverlauf Antikörper (AK) gegen HBsAg untersucht werden. Bei den Endpunkten handelt es sich um Laborparameter, die nicht per se patientenrelevant sind, jedoch können diese für die Beurteilung des klinischen Verlaufs einer HDV-Infektion bedeutsam sein, da das HBsAg-Hüllprotein relevant für die Replikation des HBV- und HDV-Virus ist. In der vom pU eingereichten Studie von Keskin et al., 2015 [15] mit an HDV-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung erkrankten Personen wurde neben dem HDV-RNA-Ansprechen auch der Einfluss von HBsAg auf das Therapie-Ansprechen untersucht. Jedoch konnte im Gegensatz zum HDV-RNA-Ansprechen keine genaue Vorhersage eines Therapieansprechens gezeigt werden [15].

In der Studie MYR202 wurde der kombinierte Endpunkt nur bei einer Person zu Woche 24 und 48 im Interventionsarm und in der Studie MYR203 zu Woche 48 und 72 bei keinem Teilnehmenden erreicht. Zu beachten ist, dass insbesondere zu Woche 72 fehlende Werte (Interventionsarm: 20,0 % vs. Kontrollarm: 33,3 %) als Nicht-Responder imputiert wurden. Die Auswertung zu HBsAg-AK wurde im SAP der Studie MYR202 entfernt, da kein negatives HBsAg-Testergebnis im Studienverlauf festgestellt wurde.

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt für beide Studien aufgrund von Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung, des unklaren Einflusses eines offenen Studiendesigns auf den Laborparameter sowie Limitationen bei der Erstellung der Randomisierungssequenz und unklarer Allokation als hoch anzusehen. Einschränkungen in der Aussagekraft kommen aufgrund des hohen Anteils an Imputationen insbesondere zum Studienende (Studie MYR203) und der geringen Fallzahl hinzu.

HBeAg

Beim Endpunkt HBeAg handelt es sich um einen Laborparameter, der nicht per se patientenrelevant ist. Die WHO empfiehlt jedoch die Bestimmung des Markers bei HBeAg-positiven Personen [22]. Die Anwesenheit von HBeAg kann für die Beurteilung des klinischen Verlaufs einer HDV-Infektion ein bedeutsamer Parameter sein. Jedoch kann die Patientenrelevanz des

Endpunktes nicht abschließend geklärt werden. Studien zur Surrogatvalidierung wurden nicht vorgelegt. Der Endpunkt wurde ergänzend berichtet.

In der Studie MYR202 waren zum Screening 21,4 % der Personen im Interventionsarm und 3,6 % im Kontrollarm HBeAg-positiv. Nur zur Woche 48 reduzierte sich die Anzahl an HBeAg-positiv Teilnehmenden auf 17,9 % im Interventionsarm. Im Kontrollarm war sowohl zum Screening als auch über den gesamten Studienverlauf nur eine Person (3,6 %) HBeAg-positiv.

Für die Studie MYR203 konnten keine Ergebnisse zu HBeAg identifiziert werden.

Das Verzerrungspotential für HBeAg ist für die Studie MYR202 unklar aufgrund des unklaren Einflusses eines offenen Studiendesigns und der damit verbundenen fehlenden Verblindung der Studienteilnehmenden und des Studienpersonals auf den Laborparameter. Für die Studie MYR203 wird für den Endpunkt von einem hohen Verzerrungspotential aufgrund von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und des unklaren Einflusses des offenen Studiendesigns auf den Laborendpunkt ausgegangen. Weitere Einschränkungen bei beiden Studien sind Einschränkungen in der Aussagekraft der Ergebnisse aufgrund Limitationen bei der Erstellung der Randomisierungssequenz, der unklaren Allokation und der geringen Fallzahl und Anzahl an Ereignissen.

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

Bei allen Morbiditätsendpunkten handelt es sich um Laborparameter, die nicht per se patientenrelevant sind. Da diese jedoch für den klinischen Verlauf einer HDV-Infektion relevant sein können, wurden die Endpunkte (HDV-RNA-Ansprechen, HBV-DNA-Ansprechen, HBsAg-Ansprechen, HBeAg) ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt. Insgesamt ist das Verzerrungspotential für die Endpunkte aufgrund von Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung, des unklaren Einflusses des offenen Studiendesigns auf die Laborendpunkte sowie aufgrund der geringen Fallzahl, der Limitationen bei der Erstellung der Randomisierungssequenz, der unklaren Allokation als hoch anzusehen. Aufgrund der unklaren Beobachtungsdauer der Behandlungsarme in beiden Studien sind Effektschätzer (sofern angegeben) mit weiteren Unsicherheiten verbunden.

4.5 Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

4.6 Sicherheit

Für die Studien MYR202 und MYR203 wurden die UE ab Baseline für die gesamte Studiendauer als auch für die einzelnen Studienphasen (Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase) anhand der Sicherheitspopulation (alle Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) ausgewertet. In der Studie MYR203 erfolgte dies post hoc im Rahmen des Zulassungsverfahrens. In der Nutzenbewertung werden für beide Studien die Ergebnisse für die Behandlungsphase und die gesamte Studiendauer dargestellt. Auf eine Darstellung der Ergebnisse der Nachbeobachtungsphase, mit Ausnahme der zusammenfassenden UE, wird verzichtet, da diese bereits in der gesamten Studiendauer mitumfasst sind. Das relative Risiko sowie der p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test wurden nur für die gesamte Studienphase post hoc im Modul 4 berechnet.

Die Expositionszeiten wurden jeweils für Bulevirtid 2 mg/tgl. und Tenofovir bzw. Peg-IFN-alfa-2a pro Behandlungsarm dargestellt.

In der Studie MYR202 wurden UE ab Randomisierung bzw. ab dem ersten Tag der Behandlungsphase bis zur letzten Nachbeobachtungsvisite (Follow-up: FU) der Nachbeobachtungsphase (Woche 48) erfasst. Todesfälle wurden bis zu 30 Tage nach der letzten Visite erhoben. Für die 24-wöchige Behandlungsphase der Studie MYR202 wird für Bulevirtid 2 mg/tgl. (Interventionsarm A) ab Baseline eine mediane Expositionszeit von 24,1 (min; max: 23,9; 36,7) Wochen angegeben. Für Tenofovir konnten jedoch sowohl für den Interventions- (Bulevirtid 2 mg/tgl. + Tenofovir) als auch den Kontrollarm (Tenofovir) keine Informationen zur Expositionsdauer ab Baseline (Randomisierung) und für beide Studienarme keine Informationen für die gesamte Studiendauer (24-wöchige Behandlungs- und 24-wöchige Nachbeobachtungsphase) identifiziert werden.

In der Studie MYR203 war die mediane Expositionszeit der 48-wöchigen Behandlungsphase im Interventionsarm D (Bulevirtid 2 mg/tgl.) 48,0 (24,1; 48,3) Wochen bzw. im Kontrollarm A (Peg-IFN-alfa-2a) 47,1 (23,1; 47,3) Wochen. Die Expositionszeiten beider Behandlungsarme für die Behandlungsphase werden als vergleichbar angesehen. Angaben zur Beobachtungsdauer der gesamten Studiendauer (48-wöchige Behandlungs- und 24-wöchige Nachbeobachtungsphase) konnten jedoch für beide Behandlungsarme nicht identifiziert werden.

Insofern kann nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern die berichteten dichotomen Effektschätzer als adäquat angesehen werden können bzw. beobachtungszeitadjustierte Auswertungen geeigneter sind. Dies gilt für die Behandlungsdauer für den Kontrollarm und die gesamte Studiendauer der Studie MYR202 und für die gesamte Studiendauer der Studie MYR203.

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für die Endpunkte aufgrund des offenen Studiendesigns und der damit verbundenen fehlenden Verblindung der Studienteilnehmenden und des Studienpersonals sowie aufgrund der geringen Fallzahl, der unklaren Erstellung der Randomisierungssequenz, der unklaren Allokation als hoch anzusehen. Hinzu kommen Unsicherheiten in der Aussagekraft der Ergebnisse aufgrund der unklaren Beobachtungs- und Behandlungsdauer beider Studien.

Unerwünschte Ereignisse

Insgesamt war in der Studie MYR202 der Anteil an UE im Interventionsarm numerisch höher als im Kontrollarm sowohl in der Behandlungsphase als auch während der gesamten Studiendauer (gesamte Studiendauer: Interventionsarm A 64,3 % vs. Kontrollarm D: 50,0 %). Es traten in der Studie MYR202 bei den zusammengefassten SUE, UE zum Studienabbruch führend keine UE in der Interventionsgruppe bzw. nur bei einer Person im Kontrollarm auf. Der Anteil an schweren UE des Grades 3 und 4 mit 3,6 % der Personen jeweils im Interventions- und Kontrollarm in der Behandlungsphase war vergleichbar, während der Anteil an Personen mit 10,7 % im Interventionsarm für den gesamten Studienverlauf höher war.

Es traten in beiden Behandlungsarmen UE auf, wobei der Anteil an UE (> 10,0 %) im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm bei folgenden UE höher war: PT Leukopenie, PT Lymphopenie, SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, SOC Erkrankungen des Nervensystems, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums. Nur beim PT Gamma-Glutamyltransferase konnte im Kontrollarm (10,7 %) ein

höherer Anteil an Personen mit UE im Vergleich zum Interventionsarm (0,0 %) beobachtet werden. Überwiegend war der Anteil an UE für jeden Behandlungsarm zwischen der Behandlungsphase und gesamten Studiendauer ähnlich.

In der Studie MYR203 traten in beiden Behandlungsarmen UE auf, wobei insgesamt der Anteil an Personen mit UE im Kontrollarm im Vergleich zum Interventionsarm höher war. Bei folgenden UE konnte im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm ein höherer Anteil an UE beobachtet werden: SOC Untersuchungen, PT Gallensäure insgesamt erhöht, Alanin-Aminotransferase erhöht und Aspartat-Aminotransferase erhöht, PT Virusbedingte Atemerkkrankungen, SOC Hepatobiliäre Erkrankungen. Überwiegend war der Anteil an UE in der Behandlungsphase und der Studienphase vergleichbar.

Es wird im Interventionsarm für die Behandlungsphase für bestimmte UE ein höherer Anteil an Personen mit UE angegeben als für die gesamte Studienphase, obwohl diese aufgrund der Nachbeobachtungszeit 24 Wochen länger war. Da die Behandlungsphase in der gesamten Studienphase mitumfasst ist, bleibt unklar, weshalb für einzelne UE in der gesamten Studienphase der Anteil an Personen geringer ist. Dies betrifft folgende UE auf SOC- bzw. PT-Ebene für den Interventionsarm: SOC Untersuchungen: 14 (93,7 %) Personen während der Behandlungsphase vs. 13 (86,7 %) Personen in der gesamten Studienphase; PT Alanin-Aminotransferase erhöht: 11 (73,3 %) Personen in der Behandlungsphase vs. 8 (53,3 %) Personen in der gesamten Studienphase.

Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad ≥ 3

Der Schweregrad von UE wurde mit CTCAE-Einteilung bestimmt. Es traten in beiden Studien insgesamt nur wenige UE Schweregrad ≥ 3 auf.

In der Studie MYR202 trat mit einer Inzidenz von ≥ 5 % bei nur einer Person im Interventionsarm (Bulevirtid 2 mg/tgl. + Tenofovir) SOC Untersuchungen und PT Alanin-Aminotransferase erhöht auf (jeweils 7,1 %), während im Kontrollarm dieses UE nicht auftrat. Während der Behandlungsphase trat kein schwereres UE mit einer Inzidenz ≥ 5 % auf.

Für die Studie MYR203 konnten nur Ergebnisse für den gesamten Studienverlauf identifiziert werden. Der Anteil an Personen mit schweren UE war im Kontrollarm (Peg-IFN-alfa-2a) überwiegend höher als im Interventionsarm (Bulevirtid 2 mg/tgl.) mit Ausnahme von den SOC-Termen Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Brustschmerzen (jeweils nur bei einer Person (6,7 %) im Interventionsarm).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie MYR202 sind über den gesamten Studienzeitraum (48 Wochen) und die 24-Wochen-Behandlungsphase im Studienarm A (Bulevirtid 2 mg + Tenofovir) keine SUE aufgetreten, während im Studienarm D (Tenofovir) ausschließlich über den gesamten Studienzeitraum (48 Wochen) bei einer Person (3,6 %) ein SUE (Hepatische Leberzirrhose) aufgetreten ist.

In der Studie MYR203 sind in beiden Studienarmen keine SUE berichtet worden.

Therapieabbruch aufgrund von UE

In der Studie MYR202 wurde nur bei einem Teilnehmenden (6,7 %) ein Therapieabbruch aufgrund von UE (PT Pruritus, PT Fatigue) im Arm D (Tenofovir) beobachtet.

Es konnten nur Ergebnisse für die gesamte Studiendauer für die Studie MYR203 auf PT- und SOC-Ebene identifiziert werden. Es kam zu keinem Therapieabbruch im Behandlungsarm D (Bulevirtid 2 mg/tgl.), während im Behandlungsarm A (Peg-IFN-alfa-2a) ein Therapieabbruch bei einer Person in der Behandlungsphase und bei zwei (13,3 %) Personen in der gesamten Studienphase beobachtet werden konnte.

UE von besonderem Interesse

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden ebenfalls in der Studie MYR202 untersucht. Es wurden nur im Interventionsarm 2 Reaktionen (7,1 %) an der Injektionsstelle beobachtet.

In der Studie MYR203 waren Reaktionen an der Injektionsstelle präspezifiziert und wurden für den gesamten Studienverlauf untersucht. Es traten nur bei 2 (13,3 %) Personen Erythema und Induration an der Injektionsstelle im Interventionsarm und im Kontrollarm bei einer (6,7 %) Person (Erythem) auf.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Der pU hat Ergebnisse zu Sicherheitsendpunkten für die Studien MYR202 und MYR203 dargestellt. Da Angaben zur Behandlungs-/Beobachtungszeit ab Baseline fehlen, kann für die Studie MYR202 abschließend die Eignung der berechneten Effektschätzer bzw. inwiefern andere beobachtungszeitadjustierte Auswertungen als geeigneter angesehen werden können nicht beurteilt werden. Für die Studie MYR203 werden die berechneten Effektschätzer aufgrund ähnlicher Expositionszeiten für die Behandlungsphase als geeignet angesehen. Angaben zur gesamten Studienphase konnten jedoch nicht identifiziert werden. Insofern kann nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern die berichteten dichotomen Effektschätzer als adäquat angesehen werden können bzw. beobachtungszeitadjustierte Auswertungen geeigneter sind. Dies gilt für die Behandlungsdauer für den Kontrollarm und die gesamte Studiendauer der Studie MYR202 und für die gesamte Studiendauer der Studie MYR203.

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für die Endpunkte bei beiden Studien aufgrund des offenen Studiendesigns und der damit verbundenen fehlenden Verblindung der Studienteilnehmenden und des Studienpersonals, der geringen Fallzahl, der unklaren Erstellung der Randomisierungssequenz, der unklaren Allokation als hoch anzusehen. Hinzu kommen Unsicherheiten in der Aussagekraft der verwendeten Effektschätzer aufgrund unklarer Beobachtungs- bzw. Behandlungsdauer in beiden Studien.

In der Studie MYR202 war der Anteil an Personen mit UE im Interventionsarm (Bulevirtid 2 mg/tgl. + Tenofovir) mit 64,3 % höher als im Kontrollarm (Tenofovir) mit 50,0 % während der gesamten Studiendauer. Der Anteil an Personen mit UE des CTCAE-Grades ≥ 3 , SUE sowie UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, war in beiden Behandlungsarmen gering. Die Ergebnisse im Behandlungszeitraum waren ähnlich.

In der Studie MYR203 traten bei fast allen Teilnehmenden UE in beiden Behandlungsarmen (Interventionsarm (Bulevirtid 2 mg/tgl.): 100,0 % und Kontrollarm (Peg-IFN-alfa-2a): 86,7 %) während der gesamten Studiendauer auf. Es wurde nur ein Therapieabbruch der Studienmedikation im Kontrollarm berichtet. Es wurden keine SUE berichtet. UE des CTCAE-Grades ≥ 3 traten häufiger im Kontrollarm (46,7 %) als im Interventionsarm auf (20,0 %). Die Ergebnisse im Behandlungszeitraum waren ähnlich.

Es wird für die Behandlungsphase für bestimmte UE (SOC Untersuchungen, PT Alanin-Aminotransferase) ein höherer Anteil an Personen mit UE im Interventionsarm angegeben als für die gesamte Studienphase, obwohl diese aufgrund der Nachbeobachtungszeit 24 Wochen länger war. Da die Behandlungsphase in der gesamten Studienphase umfasst ist, bleibt unklar, weshalb für einzelne UE in der gesamten Studienphase der Anteil an Personen geringer ist.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Behandlung darf nur durch eine Ärztin oder einen Arzt eingeleitet werden, die bzw. der in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit HDV-Infektionen erfahren ist.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Bulevirtid ist zugelassen zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus-(HDV)-Infektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden. Die Nutzenbewertung von Bulevirtid basiert auf den zulassungsbegründenden Studien MYR202 und MYR203.

Es handelt sich bei der Studie MYR202 um eine abgeschlossene multizentrische, offene, randomisierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von drei unterschiedlichen Bulevirtid-Dosierungen (2 mg/tgl., 5 mg/tgl. und 10 mg/tgl.) für 24 Wochen in Kombination mit Tenofovir im Vergleich zu einer Tenofovir-Monotherapie bei Personen mit Hepatitis-D-Infektion. Alle Behandlungsgruppen erhielten im Anschluss eine Tenofovir-Monotherapie für 24 Wochen. Zur Nutzenbewertung herangezogen wurden die Behandlungsarme A (Bulevirtid 2 mg/tgl. + Tenofovir) und D (Tenofovir).

Die Studie MYR203 ist eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von drei unterschiedlichen Dosierungen Bulevirtid (2 mg/tgl., 5 mg/tgl. und 10 mg/tgl.) mit Peg-IFN-alfa-2a im Vergleich zu Peg-IFN-alfa-2a oder Tenofovir bei erwachsenen Patienten und Patientinnen mit einer Hepatitis-D- und Hepatitis-B-Ko-Infektion. Die Teilnehmenden wurden 48 Wochen behandelt. Im Anschluss erfolgte eine 24-wöchige Nachbeobachtungsphase. Zur Nutzenbewertung herangezogen wurden die Behandlungsarme A (Peg-IFN-alfa-2a) und D (Bulevirtid 2 mg/tgl.).

Die Ergebnisse der Studien werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Bulevirtid-Monotherapie bzw. in Kombination mit Tenofovir ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 29: Zusammenfassung der Ergebnisse, Studie MYR202 (Sicherheitspopulation)

MYR202	Arm A: Bulevirtid 2 mg + Tenofovir N = 28 n (%)	Arm D: Tenofovir N = 28 n (%)	Arm A vs. Arm D: RR (95%-KI) ^{1,4)} p-Wert ^{1,2)}	Effekt
Mortalität				
Todesfälle ³⁾	0 (0,0)	0 (0,0)	n. a.	n. b.
Sicherheit⁴⁾				
Behandlungsphase: 24 Wochen ⁵⁾				
UE	16 (57,1)	12 (42,9)	-	-
UE des CTCAE-Grades ≥ 3	1 (3,6)	1 (3,6)	k. A.	n. b.
SUE	0 (0,0)	1 (3,6)	n. a.	n. b.
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0 (0,0)	1 (3,6)	n. a.	n. b.
Gesamte Studiendauer: 48 Wochen ⁶⁾				

MYR202	Arm A: Bulevirtid 2 mg + Tenofovir N = 28 n (%)	Arm D: Tenofovir N = 28 n (%)	Arm A vs. Arm D: RR (95%-KI) ¹⁾⁴⁾ p-Wert ¹⁾²⁾	Effekt
UE	18 (64,3)	14 (50)	-	-
UE des CTCAE-Grades \geq 3	3 (10,7)	1 (3,6)	3,00 [0,33; 27,12] 0,304	n. b. ⁷⁾
SUE	0 (0,0)	1 (3,6)	n. a.	n. b.
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0 (0,0)	1 (3,6) ⁸⁾	n. a.	n. b.

¹⁾ Angaben aus Modul 4, Dossier.

²⁾ Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

³⁾ Todesfälle wurden über die Sicherheit erfasst.

⁴⁾ Das Verzerrungsrisiko für den Endpunkt ist aufgrund der geringen Fallzahl und des offenen Studiendesigns und der damit verbundenen fehlenden Verblindung der Studienteilnehmenden und des Studienpersonals und der Limitationen bei der Erstellung der Randomisierungssequenz, der unklaren Allokation als hoch anzusehen. Zusätzlich sind die dargestellten Effektschätzer aufgrund der unklaren Beobachtungszeiten mit Unsicherheiten verbunden.

⁵⁾ In der Behandlungsphase erhielten alle Teilnehmenden für 24 Wochen im Behandlungsarm A Bulevirtid 2 mg/tgl. + Tenofovir und im Behandlungsarm D Tenofovir. Für die 24-wöchige Behandlungsphase wird für den Interventionsarm eine mediane Expositionszeit von 24,1 (min; max: 23,9; 36,7) Wochen angegeben. Für den Kontrollarm konnten keine Angaben identifiziert werden.

⁶⁾ Die gesamte Studiendauer umfasst die 24-wöchige Behandlungsphase und die 24-wöchige Nachbeobachtungsphase, in der alle Teilnehmenden nur Tenofovir erhielten. Angaben zu den Beobachtungszeiten beider Behandlungsarme für die gesamte Studiendauer ab Baseline konnten nicht identifiziert werden.

⁷⁾ Es kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern die verwendeten Effektschätzer für die gesamte Studiendauer als geeignet bzw. inwieweit andere Auswertestrategien, wie Überlebenszeitanalysen, als geeigneter angesehen werden können. Angaben zu der Beobachtungsdauer beider Behandlungsarme für die gesamte Studiendauer bzw. für die Behandlungsphase für den Kontrollarm ab Baseline konnten nicht identifiziert werden.

⁸⁾ Die Behandlung mit Tenofovir wurde aufgrund Pruritus und Fatigue abgebrochen.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar; n. b.: nicht bestimmbar; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se

Tabelle 30: Zusammenfassung der Ergebnisse, Studie MYR203 (Sicherheitspopulation)

MYR203	Arm D: Bulevirtid 2 mg/tgl. N = 15 n (%)	Arm A: Peg-IFN-alfa-2a N = 15 n (%)	Arm D vs. Arm A: RR (95%-KI) ¹⁾ p-Wert ¹⁾²⁾	Effekt
Mortalität				
Todesfälle ³⁾	0 (0,0)	0 (0,0)	n. a.	n. b.
Sicherheit⁴⁾				
48-wöchige Behandlungsphase ⁵⁾				
UE	14 (93,3)	13 (86,7)	-	-
UE des CTCAE-Grades \geq 3	1 (6,7)	7 (46,7)	k. A.	n. b.
SUE	0 (0,0)	0 (0,0)	n. a.	n. b.
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0 (0,0)	1 (6,7)	n. a.	n. b.
Gesamte Studiendauer ⁶⁾				
UE	15 (100)	13 (86,7)	-	-

MYR203	Arm D: Bulevirtid 2 mg/tgl. N = 15 n (%)	Arm A: Peg-IFN-alfa-2a N = 15 n (%)	Arm D vs. Arm A: RR (95%-KI) ¹⁾ p-Wert ¹⁾²⁾	Effekt
UE des CTCAE-Grades \geq 3	3 (20,0)	7 (46,7)	0,43 [0,14; 1,35] 0,128	n. b. ⁷⁾
SUE	0 (0,0)	0 (0,0)	n. a.	n. b.
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0 (0,0)	2 (13,4) ⁸⁾	0,20 [0,01; 3,85] 0,150	n. b. ⁷⁾

¹⁾ Angaben aus Modul 4, Dossier.

²⁾ Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

³⁾ Todesfälle wurden über die Sicherheit erfasst.

⁴⁾ Das Verzerrungsrisiko für den Endpunkt ist aufgrund der geringen Fallzahl und des offenen Studiendesigns und der damit verbundenen fehlenden Verblindung der Studienteilnehmenden und des Studienpersonals und der Limitationen bei der Erstellung der Randomisierungssequenz, der unklaren Allokation als hoch anzusehen. Zusätzlich sind die dargestellten Effektschätzer aufgrund der unklaren Beobachtungszeiten mit Unsicherheiten verbunden.

⁵⁾ Die Behandlungsdauer umfasste eine 48-wöchige Behandlung mit Bulevirtid 2 mg/tgl. (Behandlungsarm D) oder Peg-IFN-alfa-2a (Behandlungsarm A). Die mediane Expositionszeit der 48-wöchigen Behandlungsphase im Interventionsarm D (Bulevirtid 2 mg/tgl.) lag bei 48,0 (24,1; 48,3) Wochen bzw. im Kontrollarm A (Peg-IFN-alfa-2a) bei 47,1 (23,1; 47,3) Wochen. Die angegebenen Expositionszeiten für die Behandlungsdauer werden als vergleichbar angesehen.

⁶⁾ Die gesamte Studiendauer umfasste die 48-wöchige Behandlungsphase sowie eine 24-wöchige Nachbeobachtungsphase ohne weitere Gabe von Bulevirtid und/oder Peg-IFN-alfa-2a. Angaben zur Beobachtungsdauer der gesamten Studiendauer konnten für beide Behandlungsarme nicht identifiziert werden.

⁷⁾ Es kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern die verwendeten Effektschätzer für die gesamte Studiendauer als geeignet bzw. inwieweit andere Auswertestrategien, wie Überlebenszeitanalysen, als geeigneter angesehen werden können. Für die gesamte Studiendauer liegen keine Angaben zu den Beobachtungszeiten pro Behandlungsarm vor. Im Interventionsarm D brachen bis Studienende 13,3 % und im Kontrollarm A 33,3 % der Teilnehmenden die Studie vorzeitig ab.

⁸⁾ Die Behandlung mit Peg-IFN-alfa-2a wurde bei zwei Personen aufgrund Anämie, Erythropenie und erniedrigtem Hämatokrit sowie erhöhter Werte von AST, ALT und GGT abgebrochen.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar; n. b.: nicht bestimmbar; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se

Referenzen

1. **Axley P, Mudumbi S, Sarker S, Kuo YF, Singal AK.** Patients with stage 3 compared to stage 4 liver fibrosis have lower frequency of and longer time to liver disease complications. *PLoS One* 2018;13(5):e0197117.
2. **European Medicines Agency (EMA).** Hepcludex 2 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: Produktinformation [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2020. [Zugriff: 14.09.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hepcludex-epar-product-information_de.pdf.
3. **European Medicines Agency (EMA).** Hepcludex (Bulevirtide): European public assessment report EMEA/H/C/004854/0000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2020. [Zugriff: 14.09.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hepcludex-epar-public-assessment-report_en.pdf.
4. **Everhart JE, Wright EC, Goodman ZD, Dienstag JL, Hoefs JC, Kleiner DE, et al.** Prognostic value of Ishak fibrosis stage: findings from the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Hepatology* 2010;51(2):585-594.
5. **Hepatera.** A multicentre, open-label, randomized, comparative, parallel-arm phase II study to assess efficacy and safety of Myrcludex B in combination with peginterferon alfa-2a versus peginterferon alfa-2a alone in patients with chronic viral hepatitis B with delta-agent (MYR 203): clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2016.
6. **Hepatera.** Randomized open-label substudy of daily Myrcludex B plus pegylated interferon-alpha-2a in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B co-infected with hepatitis delta (MYR 201 HDV): clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2014.
7. **Hepatera.** Randomized open-label substudy of daily Myrcludex B plus pegylated interferon-alpha-2a in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B co-infected with hepatitis delta (MYR 201 HDV): clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
8. **Hepatera, Ligand Research.** An open, randomized clinical study of the daily administration of Myrcludex B in combination with pegylated interferon alpha-2a in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B with delta agent (MYR 201 HDV): statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2014.
9. **Hepatera, Link Medical Research.** A multicentre, open-label, randomized, comparative, parallel-arm phase II study to assess efficacy and safety of Myrcludex B in combination with peginterferon alfa-2a versus peginterferon alfa-2a alone in patients with chronic viral hepatitis B with delta-agent (MYR 203): clinical study report, groups A-D, final version 1.0 [unveröffentlicht]. 2019.
10. **Hepatera, Link Medical Research.** A multicentre, open-label, randomized, comparative, parallel-arm phase II study to assess efficacy and safety of Myrcludex B in combination with peginterferon alfa-2a versus peginterferon alfa-2a alone in patients with chronic viral hepatitis B with delta-agent (MYR 203): clinical study report, interim 1: A–D; tables, section 14.1 [unveröffentlicht]. 2019.
11. **Hepatera, Myr.** A multicenter, open-label, randomized clinical study to assess efficacy and safety of 3 doses of Myrcludex B for 24 weeks in combination with Tenofovir compared to

- Tenofovir alone to suppress HBV replication in patients with chronic hepatitis D (MYR 202): clinical study protocol, version 2.0 [unveröffentlicht]. 2016.
12. **Hepatera, Myr, Link Medical Research.** A multicenter, open-label, randomized clinical study to assess efficacy and safety of 3 doses of Myrcludex B for 24 weeks in combination with Tenofovir compared to Tenofovir alone to suppress HBV replication in patients with chronic hepatitis D (MYR 202): clinical study report, version final 1.0 [unveröffentlicht]. 2019.
 13. **Hepatera, Myr, Link Medical Research.** A multicenter, open-label, randomized clinical study to assess efficacy and safety of 3 doses of Myrcludex B for 24 weeks in combination with Tenofovir compared to Tenofovir alone to suppress HBV replication in patients with chronic hepatitis D (MYR 202): clinical study report, version final 1.0: section 14: tables and graphs [unveröffentlicht]. 2019.
 14. **Hepatera, PCG Clinical Services.** A multicentre, open-label, randomized, comparative, parallel-arm phase II study to assess efficacy and safety of Myrcludex B in combination with peginterferon alfa-2a versus peginterferon alfa-2a alone in patients with chronic viral hepatitis B with delta-agent (MYR 203): statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2019.
 15. **Keskin O, Wedemeyer H, Tuzun A, Zachou K, Deda X, Dalekos GN, et al.** Association Between Level of Hepatitis D Virus RNA at Week 24 of Pegylated Interferon Therapy and Outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(13):2342-2349 e2341-2342.
 16. **Myr.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 4 A; Bulevirtid (Hepcludex): zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 31.08.2020.
 17. **Myr.** Dossieranalysen MYR202, MYR203: Tabellen; Abbildungen [unveröffentlicht]. 2020.
 18. **Myr Pharmaceuticals.** Amendments to the clinical study reports MYR202 and MYR203 [unveröffentlicht]. 2020.
 19. **Myr Pharmaceuticals, PCG Clinical Services.** Multicenter, open-label, randomized clinical study to assess efficacy and safety of three doses of Myrcludex B for the treatment of patients with chronic hepatitis B with delta agent for 24 weeks in combination with Tenofovir to suppress hepatitis B virus replication vs. the administration of Tenofovir to suppress hepatitis B virus replication (MYR 202): statistical analysis plan, version 2.0 (final) [unveröffentlicht]. 2018.
 20. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults [online]. Last updated: 10.2017. London (GBR): NICE; 2013. [Zugriff: 07.10.2020]. (Clinical Guideline; Band 165). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg165#>.
 21. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Surveillance report 2017 - Hepatitis B (chronic): diagnosis and management (2013) NICE guideline CG165 [online]. London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff: 07.10.2020]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg165/resources/surveillance-report-2017-hepatitis-b-chronic-diagnosis-and-management-2013-nice-guideline-cg165-pdf-5975631947509>.

22. **World Health Organization (WHO).** Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection [online]. Geneva (SUI): WHO; 2015. [Zugriff: 07.10.2020]. URL:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf?ua=1&ua=1.