

# Amendment



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**zur Nutzenbewertung 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**

Dossierbewertung vom 1. Dezember 2020

Datum des Amendments: 28. Januar 2021

## **Inhaltsverzeichnis**

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Sicherheit.....	6
Referenzen .....	19

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Beobachtungszeiten ab Baseline zu den Studien MYR202 und MYR203.....	6
Tabelle 2:	Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase und der gesamten Studiendauer, Studie MYR202 (Sicherheitspopulation).....	7
Tabelle 3:	Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase und der gesamten Studiendauer, Studie MYR203 (Sicherheitspopulation).....	7
Tabelle 4:	UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ nach SOC und PT für die Behandlungsphase und die gesamte Studiendauer, Studie MYR202 (Sicherheitspopulation).....	8
Tabelle 5:	UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ nach SOC und PT für die Behandlungsphase und die gesamte Studiendauer, Studie MYR203 (Sicherheitspopulation).....	11
Tabelle 6:	UE Grad $\geq 3$ mit Inzidenz $\geq 5\%$ für die Behandlungsphase und gesamte Studiendauer,.....	15
Tabelle 7:	Alle UE, die zum Therapieabbruch führen, für die Behandlungsphase und gesamte Studiendauer, Studie MYR203 (Sicherheitspopulation).....	17

## Abkürzungsverzeichnis

CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDV	Hepatitis-D-Virus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
N	Anzahl
Peg-IFN-alfa-2a	Pegyliertes Interferon alfa 2a
PT	Preferred Term/s
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled trial/s (randomisierte kontrollierte Studie/n)
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung

## 1 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.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: 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.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 31. August 2020 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studien wurden die pivotalen Studien MYR202 und MYR203 sowie ergänzend die Studie MYR201 (HDV) für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich bei der Studie MYR202 um eine abgeschlossene multizentrische, offene, randomisierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von 3 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 in der anschließenden Nachbeobachtungsphase eine Tenofovir-Monotherapie für 24 Wochen. Die Studie MYR203 ist eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von 3 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 (Phase 1) oder Tenofovir (Phase 2) 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.

Die Nutzenbewertung wurde 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. Eine mündliche Anhörung fand am 11. Januar 2021 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens sowie im Nachgang der Anhörung neue Auswertungen zu Sicherheit und Beobachtungszeiten der beiden Studien MYR202 und MYR203 vorgelegt.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine zusammenfassende Darstellung und Bewertung der Daten zu den Beobachtungszeiten und den Ergebnissen zur Sicherheit der Studien MYR202 und MYR203.

## 2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 22. Dezember 2020 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Analysen zur Sicherheit sowie die im Nachgang zur Anhörung eingereichten Daten zu den Beobachtungszeiten der Studien MYR202 und MYR203 dargestellt.

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Bulevirtid wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 22. Dezember 2020 sowie die im Nachgang an die Anhörung eingereichten Daten vom 18. Januar 2021 [4,5]
- Herstellerdossier [2,3]
- Nutzenbewertung zu Bulevirtid [1]

### 3 Ergebnisse

Die Beobachtungszeiten für die Behandlungs- und die gesamte Studiendauer für die Studien MYR202 und MYR203 werden als vergleichbar angesehen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Beobachtungszeiten ab Baseline zu den Studien MYR202 und MYR203

Studie	MYR202 <sup>1)</sup>		MYR203 <sup>2)</sup>	
	Arm A: Bulevirtid 2 mg + Tenofovir n (%)	Arm D: Tenofovir n (%)	Arm D: Bulevirtid 2 mg n (%)	Arm A: Peg-IFN-alfa 2a n (%)
Mediane Beobachtungsdauer der Behandlungsphase; Wochen (min; max)	24,1 (23,3; 36,7)	24,1 (4,1; 26,6)	48,1 (24,1; 48,4) <sup>3)</sup>	48,1 (25,4; 48,6) <sup>4)</sup>
Mediane Beobachtungsdauer der gesamten Studiendauer, Wochen (min; max)	48,1 (47,3; 60,1)	48,1 (4,1; 49,1)	72,1 (24,1; 75,0)	72,1 (25,4; 74,1)

<sup>1)</sup> MYR202: Gemäß Studienprotokoll war eine Behandlungsdauer in beiden Behandlungsarmen von 24 Wochen und eine gesamte Studiendauer von 48 Wochen vorgesehen.

<sup>2)</sup> MYR203: Gemäß Studienprotokoll war eine Behandlungsdauer in beiden Behandlungsarmen von 48 Wochen und eine gesamte Studiendauer von 72 Wochen vorgesehen.

<sup>3)</sup> Die Angaben unterscheiden sich geringfügig zu den Angaben aus der Nutzenbewertung (Median: 48,0 (min; max: 24,1; 48,1)).

<sup>4)</sup> Die Angaben unterscheiden sich geringfügig zu den Angaben aus der Nutzenbewertung (Median: 47,1 (min; max: 23,1; 47,3)).

Abkürzungen: Peg-IFN: pegyliertes Interferon

#### 3.1 Sicherheit

##### MYR202

Die Ergebnisse der Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase und der gesamten Studiendauer sind für die Studie MYR202 in Tabelle 2 und für die Studie MYR203 in Tabelle 3 dargestellt.

Für die Studie MYR202 waren die Ergebnisse zwischen der Behandlungsphase und der gesamten Studiendauer vergleichbar. In der Studie MYR203 zeigte sich im Gegensatz zur gesamten Studiendauer während der Behandlungsphase ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Bulevirtid im Vergleich zu Peg-IFN-alfa-2a für UE des Grades CTCAE  $\geq 3$  (RR: 0,14 [95%-KI 0,02; 1,02]; p-Wert: 0,015).

**Tabelle 2: Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase und der gesamten Studiendauer, Studie MYR202 (Sicherheitspopulation)**

MYR202	Behandlungsphase: 24 Wochen <sup>1)2)</sup>			Gesamte Studiendauer: 48 Wochen <sup>3)4)</sup>		
	Arm A: Bulevirtid 2 mg + Tenofovir N = 28 n (%)	Arm D: Tenofovir N = 28 n (%)	Arm A vs. Arm D: RR [95%- KI] <sup>5)</sup> p-Wert <sup>6)</sup>	Arm A: Bulevirtid 2 mg + Tenofovir N = 28 n (%)	Arm D: Tenofovir N = 28 n (%)	Arm A vs. Arm D: RR [95%- KI] <sup>5)</sup> p-Wert <sup>6)</sup>
UE	16 (57,1)	12 (42,9)	-	18 (64,3)	14 (50,0)	-
UE des CTCAE- Grades ≥ 3	1 (3,6)	1 (3,6)	1,00 [0,07; 15,21] 1,000	3 (10,7)	1 (3,6)	3,00 [0,33; 27,12] 0,304
SUE	0 (0,0)	1 (3,6)	0,33 [0,01; 7,85] 0,317	0 (0,0)	1 (3,6)	0,33 [0,01; 7,85] 0,317
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0 (0,0)	1 (3,6)	0,33 [0,01; 7,85] 0,317	0 (0,0)	1 (3,6)	0,33 [0,01; 7,85] 0,317

<sup>1)</sup> 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 ab Baseline für den Interventionsarm eine mediane Expositionszeit für Bulevirtid von 24,1 (min; max: 23,9; 36,7) Wochen und für den Kontrollarm von 24,1 (4,1; 26,6) Wochen angegeben.

<sup>2)</sup> Angaben aus der Nutzenbewertung

<sup>3)</sup> Die gesamte Studiendauer umfasst die 24-wöchige Behandlungsphase (Bulevirtid + Tenofovir oder Tenofovir Mono) und die 24-wöchige Nachbeobachtungsphase, in der alle Teilnehmenden nur Tenofovir erhielten. Die Beobachtungszeit im Interventionsarm betrug im Median 48,1 Wochen (min; max: 47,3; 60,1) und im Kontrollarm 48,1 Wochen (4,1; 49,1).

<sup>4)</sup> Angaben aus dem Dossier

<sup>5)</sup> Für die Berechnung des relativen Risikos erfolgte sofern erforderlich eine Nullkorrektur, mittels Addition des Wertes 0,5 gemäß Deeks et al. [Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ et al (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2019. S. 241-284. [4,5]

<sup>6)</sup> Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Keine Informationen über eine Adjustierung der Auswertung.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se

## MYR203

**Tabelle 3: Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase und der gesamten Studiendauer, Studie MYR203 (Sicherheitspopulation)**

MYR203	Behandlungsphase: 48 Wochen <sup>1)2)</sup>			Gesamte Studiendauer: 72 Wochen <sup>3)4)</sup>		
	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] <sup>5)</sup> p-Wert <sup>6)</sup>	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] <sup>5)</sup> p-Wert <sup>6)</sup>
UE	14 (93,3)	13 (86,7)	-	15 (100)	13 (86,7)	-
UE des CTCAE- Grades ≥ 3	1 (6,7)	7 (46,7)	0,14 [0,02; 1,02] 0,015	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.

MYR203	Behandlungsphase: 48 Wochen <sup>1)2)</sup>			Gesamte Studiendauer: 72 Wochen <sup>3)4)</sup>		
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] <sup>5)</sup> p-Wert <sup>6)</sup>	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] <sup>5)</sup> p-Wert <sup>6)</sup>
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0 (0,0)	1 (6,7)	0,33 [0,01; 7,85] 0,317	0 (0,0)	2 (13,3) <sup>7)</sup>	0,20 [0,01; 3,85] 0,150

<sup>1)</sup> Die Behandlungsdauer umfasste entweder eine 48-wöchige Behandlung mit Bulevirtid 2 mg/tgl. (Behandlungsarm D) oder Peg-IFN-alfa-2a (Behandlungsarm A). Die mediane Beobachtungszeit der 48-wöchigen Behandlungsphase ab Baseline im Interventionsarm D (Bulevirtid 2 mg/tgl.) lag bei 48,1 (24,1; 48,4) Wochen bzw. im Kontrollarm A (Peg-IFN-alfa-2a) bei 48,1 (25,4; 48,6) Wochen.

<sup>2)</sup> Angaben aus den schriftlichen Stellungnahmen des pU

<sup>3)</sup> Die 72-wöchige Studiendauer umfasste eine 48-wöchige Behandlungsphase sowie eine 24-wöchige Nachbeobachtungsphase. Die mediane Beobachtungszeit der 72-wöchigen Studienphase ab Baseline im Interventionsarm D (Bulevirtid 2 mg/tgl.) lag bei 72,1 (24,1; 75,0) Wochen bzw. im Kontrollarm A (Peg-IFN-alfa-2a) bei 72,1 (25,4; 74,1) Wochen.

<sup>4)</sup> Angaben aus der Nutzenbewertung.

<sup>5)</sup> Für die Berechnung des relativen Risikos erfolgte sofern erforderlich eine Nullkorrektur, mittels Addition des Wertes 0,5 gemäß Deeks et al. [Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ et al (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2019. S. 241-284.] [4,5]

<sup>6)</sup> Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

<sup>7)</sup> Wert wurde aus schriftlicher Stellungnahme übernommen.

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

### Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz $\geq 10$ % nach SOC und PT

In Tabelle 4 sind die Ergebnisse für UE mit Inzidenz  $\geq 10$  % für die Behandlungsphase und die gesamte Studiendauer für die Studie MYR202 dargestellt. In der Behandlungsphase konnten folgende statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten der Intervention beobachtet werden: PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“ (RR: 0,11 [95%-KI: 0,01; 1,97], p-Wert: 0,040) sowie folgende statistisch signifikanten Unterschiede zuungunsten der Intervention beobachtet werden: SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (RR: 11,00 [95%-KI: 0,64; 189,96], p-Wert: 0,020).

Während der gesamten Studienphase konnte bei folgenden PT ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Intervention beobachtet werden: SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (RR: 11,00 [95%-KI: 0,64; 189,96], p-Wert: 0,020), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (RR: 9,00 [95%-KI: 0,51; 159,70]; p-Wert: 0,040).

Tabelle 4: UE mit Inzidenz  $\geq 10$  % nach SOC und PT für die Behandlungsphase und die gesamte Studiendauer, Studie MYR202 (Sicherheitspopulation)

MedDRA- Systemorganklasse <sup>5)</sup> Preferred Term <sup>5)</sup>	Behandlungsphase: 24 Wochen <sup>1)2)</sup>			Gesamte Studiendauer: 48 Wochen <sup>3)4)</sup>		
	Arm A: Bulevirtid 2 mg/tgl. + Tenofovir N = 28 n (%)	Arm D: Tenofovir N = 28 n (%)	Arm A vs. Arm D: RR [95%-KI] <sup>6)</sup> p-Wert <sup>7)</sup>	Arm A: Bulevirtid 2 mg/tgl. + Tenofovir N = 28 n (%)	Arm D: Tenofovir N = 28 n (%)	Arm A vs. Arm D: RR [(95%- KI) <sup>6)</sup> p-Wert <sup>7)</sup>
Untersuchungen	9 (32,1)	10 (35,7)	0,90 [0,43; 1,87] 0,780	11 (39,3)	11 (39,3)	1,00 [0,52; 1,92] 1,000

MedDRA-Systemorganklasse <sup>5)</sup> Preferred Term <sup>5)</sup>	Behandlungsphase: 24 Wochen <sup>1)2)</sup>			Gesamte Studiendauer: 48 Wochen <sup>3)4)</sup>		
	Arm A: Bulevirtid 2 mg/tgl. + Tenofovir N = 28 n (%)	Arm D: Tenofovir N = 28 n (%)	Arm A vs. Arm D: RR [95%-KI] <sup>6)</sup> p-Wert <sup>7)</sup>	Arm A: Bulevirtid 2 mg/tgl. + Tenofovir N = 28 n (%)	Arm D: Tenofovir N = 28 n (%)	Arm A vs. Arm D: RR [(95%- KI) <sup>6)</sup> p-Wert <sup>7)</sup>
Gallensäuren insgesamt erhöht	8 (28,6)	5 (17,9)	1,60 [0,60; 4,29] 0,347	8 (28,6)	6 (21,4)	1,33 [0,53; 3,35] 0,541
Alanin- Aminotransferase erhöht	0 (0,0)	4 (14,3)	0,11 [0,01; 1,97] 0,040	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. <sup>8)</sup>	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
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	5 (17,9)	4 (14,3)	1,25 [0,37; 4,17] 0,718	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] 1,000	3 (10,7)	3 (10,7)	1,00 [0,22; 4,54] 1,000
Leukopenie	3 (10,7)	1 (3,6)	3,00 [0,33; 27,12] 0,304	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
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	5 (17,9)	2 (7,1)	2,50 [0,53; 11,82] 0,230	6 (21,4)	2 (7,1)	3,00 [0,66; 13,61] 0,130
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	3 (10,7)	1 (3,6)	3,00 [0,33; 27,12] 0,304	4 (14,3)	1 (3,6)	4,00 [0,48; 33,58] 0,164
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	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
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	3 (10,7)	0 (0,0)	7,00 [0,38; 129,55] 0,078	4 (14,3)	0 (0,0)	9,00 [0,51; 159,70] 0,040

MedDRA-Systemorganklasse <sup>5)</sup> Preferred Term <sup>5)</sup>	Behandlungsphase: 24 Wochen <sup>1)2)</sup>			Gesamte Studiendauer: 48 Wochen <sup>3)4)</sup>		
	Arm A: Bulevirtid 2 mg/tgl. + Tenofovir N = 28 n (%)	Arm D: Tenofovir N = 28 n (%)	Arm A vs. Arm D: RR [95%-KI] <sup>6)</sup> p-Wert <sup>7)</sup>	Arm A: Bulevirtid 2 mg/tgl. + Tenofovir N = 28 n (%)	Arm D: Tenofovir N = 28 n (%)	Arm A vs. Arm D: RR [(95%- KI) <sup>6)</sup> p-Wert <sup>7)</sup>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	2 (7,1)	0 (0,0)	k. A. <sup>8)</sup>	3 (10,7)	0 (0,0)	7,00 [0,38; 129,55] 0,078

<sup>1)</sup> 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 ab Baseline für den Interventionsarm eine mediane Expositionszeit für Bulevirtid von 24,1 (min; max: 23,9; 36,7) Wochen und für den Kontrollarm von 24,1 (4,1; 26,6) Wochen angegeben.

<sup>2)</sup> Angaben aus der schriftlichen Stellungnahme des pU

<sup>3)</sup> Die gesamte Studiendauer umfasst die 24-wöchige Behandlungsphase (Bulevirtid + Tenofovir oder Tenofovir Monotherapie) und die 24-wöchige Nachbeobachtungsphase, in der alle Teilnehmenden nur Tenofovir erhielten. Die Beobachtungszeit im Interventionsarm betrug im Median 48,1 Wochen (min; max: 47,3; 60,1) und im Kontrollarm 48,1 Wochen (4,1; 49,1).

<sup>4)</sup> Angaben aus der Nutzenbewertung

<sup>5)</sup> 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.

<sup>6)</sup> Es wird angenommen, dass für die Berechnung des relativen Risikos sofern erforderlich eine Nullkorrektur erfolgte, mittels Addition des Wertes 0,5 gemäß Deeks et al. [Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ et al (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2019. S. 241-284.] In der schriftlichen Stellungnahme des pU wird dazu nichts ausgeführt [4,5].

<sup>7)</sup> Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Keine Informationen über eine Adjustierung der Auswertung

<sup>8)</sup> Da der Anteil an Personen mit UE < 10 % lag, wurden keine Effektschätzer berechnet.

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

### MYR203

In Tabelle 5 sind die Ergebnisse für UE mit Inzidenz  $\geq 10\%$  nach SOC und PT für die Behandlungsphase und die gesamte Studiendauer für die Studie MYR203 dargestellt. Es zeigten sich in der Behandlungsphase folgende statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Intervention: SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (RR: 0,40 [95%-KI: 0,16; 1,00], p-Wert: 0,031), SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (RR: 0,09 [95%-KI: 0,01; 1,51], p-Wert: 0,016), PT „Leukopenie“ (RR: 0,33 [95%-KI: 0,11; 0,99], p-Wert: 0,028), PT „Hyperthermie“ (RR: 0,14 [95%-KI: 0,02; 1,02], p-Wert: 0,015), PT „Nausea“ (RR: 0,11 [95%-KI: 0,01; 1,90], p-Wert: 0,035), PT „Alopezie“ (RR: 0,11 [95%-KI: 0,01; 1,90], p-Wert: 0,035).

Während der Behandlungsphase konnte folgender statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Intervention beobachtet werden: PT „Gallensäure insgesamt erhöht“ (RR: 3,67 [95%-KI: 1,27; 10,55], p-Wert: 0,004).

Während der gesamten Studienphase konnte bei folgenden PT ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention beobachtet werden: SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (RR: 0,40 [95%-KI: 0,16; 1,00], p-Wert: 0,031), SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (RR: 0,09 [95%-KI: 0,01; 1,51], p-Wert: 0,016), PT „Erythropenie“ (RR: 0,11 [95%-KI: 0,01; 1,90], p-Wert: 0,035), PT „Hyperthermie“

(RR: 0,14 [95%-KI: 0,02; 1,02], p-Wert: 0,015), PT „Nausea“ (RR: 0,11 [95%-KI: 0,01; 1,90], p-Wert: 0,035), PT „Alopezie“ (RR: 0,11 [95%-KI: 0,01; 1,90], p-Wert: 0,035).

Während der gesamten Studiendauer konnten folgende statistisch signifikanten Unterschiede zuungunsten der Intervention beobachtet werden: SOC „Untersuchungen“ (RR 1,86 [95%-KI: 1,04; 3,30], p-Wert: 0,022) sowie PT „Gallensäuren insgesamt erhöht“ (RR: 2,40 [95%-KI: 1,12; 5,13], p-Wert: 0,011).

Tabelle 5: UE mit Inzidenz  $\geq 10\%$  nach SOC und PT für die Behandlungsphase und die gesamte Studiendauer, Studie MYR203 (Sicherheitspopulation)

MYR203	Behandlungsphase 48 Wochen <sup>1)2)</sup>			Gesamte Studienphase: 72 Wochen <sup>3)4)</sup>		
MedDRA-Systemorganklasse <sup>5)</sup> Preferred Term <sup>5)</sup>	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] <sup>6)</sup> p-Wert <sup>7)</sup>	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] <sup>6)</sup> p-Wert <sup>7)</sup>
<b>Untersuchungen</b>	12 (80,0) <sup>8)</sup>	7 (46,7)	1,71 [0,94; 3,12] 0,063	13 (86,7)	7 (46,7)	1,86 [1,04; 3,30] 0,022
Gallensäuren insgesamt erhöht	11 (73,3) <sup>8)</sup>	3 (20,0)	3,67 [1,27; 10,55] <sup>8)</sup> 0,004 <sup>8)</sup>	12 (80)	5 (33,3)	2,40 [1,12; 5,13] 0,011
Alanin-Aminotransferase erhöht	2 (13,3) <sup>8)</sup>	5 (33,3)	0,40 [0,09; 1,75] 0,203	8 (53,3)	5 (33,3)	1,60 [0,68; 3,77] 0,277
Aspartat-Aminotransferase erhöht	2 (13,3)	5 (33,3)	0,40 [0,09; 1,75] 0,203	8 (53,3)	5 (33,3)	1,60 [0,68; 3,77] 0,277
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (6,7) <sup>8)</sup>	3 (20,0)	0,33 [0,04; 2,85] 0,291	4 (26,7)	4 (26,7)	1,00 [0,31; 3,28] 1,000
Hämoglobin verringert	1 (6,7)	2 (13,3)	0,50 [0,05; 4,94] 0,550	1 (6,7)	4 (26,7)	0,25 [0,03; 1,98] 0,149
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	7 (46,7)	10 (66,7)	0,70 [0,37; 1,34] 0,277	10 (66,7)	10 (66,7)	1,00 [0,60; 1,66] 1,000
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)	0,33 [0,11; 0,99] 0,028	4 (26,7)	9 (60)	0,44 [0,17; 1,13] 0,070

MYR203	Behandlungsphase 48 Wochen <sup>1)2)</sup>			Gesamte Studienphase: 72 Wochen <sup>3)4)</sup>		
MedDRA-Systemorganklasse <sup>5)</sup> Preferred Term <sup>5)</sup>	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] <sup>6)</sup> p-Wert <sup>7)</sup>	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] <sup>6)</sup> p-Wert <sup>7)</sup>
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)	0,20 [0,03; 1,51] 0,073	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)	2 (13,3) <sup>8)</sup>	0,20 [0,01; 3,85] 0,150	0 (0,0)	4 (26,7)	0,11 [0,01; 1,90] 0,035
Monozytopenie	0 (0,0)	3 (20,0) <sup>8)</sup>	0,14 [0,01; 2,55] 0,073	0 (0,0)	3 (20)	0,14 [0,01; 2,55] 0,073
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	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
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	3 (20)	4 (26,7)	0,75 [0,20; 2,79] 0,671	3 (20)	4 (26,7)	0,75 [0,20; 2,79] 0,671
Kopfschmerzen	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
Schlaflosigkeit	1 (6,7)	2 (13,3)	0,50 [0,05; 4,94] 0,550	k. A.	k. A.	k. A.
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
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	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

MYR203	Behandlungsphase 48 Wochen <sup>1)2)</sup>			Gesamte Studienphase: 72 Wochen <sup>3)4)</sup>		
MedDRA-Systemorganklasse <sup>5)</sup> Preferred Term <sup>5)</sup>	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] <sup>6)</sup> p-Wert <sup>7)</sup>	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] <sup>6)</sup> p-Wert <sup>7)</sup>
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
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	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
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	2 (13,3)	3 (20,0)	0,67 [0,13; 3,44] 0,630	3 (20,0)	3 (20,0)	1,00 [0,24; 4,18] 1,000
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
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	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
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	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
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
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	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

MYR203	Behandlungsphase 48 Wochen <sup>1)2)</sup>			Gesamte Studienphase: 72 Wochen <sup>3)4)</sup>		
MedDRA-Systemorganklasse <sup>5)</sup> Preferred Term <sup>5)</sup>	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] <sup>6)</sup> p-Wert <sup>7)</sup>	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] <sup>6)</sup> p-Wert <sup>7)</sup>
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	1 (6,7) <sup>8)</sup>	0 (0,0)	k. A. <sup>9)</sup>	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

<sup>1)</sup> Die Behandlungsdauer umfasste entweder eine 48-wöchige Behandlung mit Bulevirtid 2 mg/tgl. (Behandlungsarm D) oder Peg-IFN-alfa-2a (Behandlungsarm A). Die mediane Beobachtungszeit der 48-wöchigen Behandlungsphase ab Baseline im Interventionsarm D (Bulevirtid 2 mg/tgl.) lag bei 48,1 (24,1; 48,4) Wochen bzw. im Kontrollarm A (Peg-IFN-alfa-2a) bei 48,1 (25,4; 48,6) Wochen.

<sup>2)</sup> Angaben aus den schriftlichen Stellungnahmen des pU

<sup>3)</sup> Die 72-wöchige Studiendauer umfasste eine 48-wöchige Behandlungsphase sowie eine 24-wöchige Nachbeobachtungsphase. Die mediane Beobachtungszeit der 72-wöchigen Studienphase ab Baseline im Interventionsarm D (Bulevirtid 2 mg/tgl.) lag bei 72,1 (24,1; 75,0) Wochen bzw. im Kontrollarm A (Peg-IFN-alfa-2a) bei 72,1 (25,4; 74,1) Wochen.

<sup>4)</sup> Angaben aus der Nutzenbewertung.

<sup>5)</sup> 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.

<sup>6)</sup> Es wird angenommen, dass für die Berechnung des relativen Risikos sofern erforderlich eine Nullkorrektur erfolgte, mittels Addition des Wertes 0,5 gemäß Deeks et al. [Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ et al (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2019. S. 241-284.] In der schriftlichen Stellungnahme des pU wird dazu nichts ausgeführt [4,5].

<sup>7)</sup> Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

<sup>8)</sup> Es wird der Wert aus der schriftlichen Stellungnahme übernommen.

<sup>9)</sup> Da der Anteil an Personen mit UE < 10 % lag, wurden keine Effektschätzer berechnet.

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)

## Schwere UE mit Inzidenz $\geq 5\%$

### MYR202

Es traten keine UE Grad  $\geq 3$  mit Inzidenz  $\geq 5\%$  auf.

MYR203

In *Tabelle 6* sind die UE Grad  $\geq 3$  mit Inzidenz  $\geq 5\%$  dargestellt. In der Behandlungsphase als auch während der gesamten Studiendauer konnten überwiegend im Kontrollarm schwere UE beobachtet werden. Während der Behandlungsphase und der gesamten Studiendauer konnte bei folgenden UE ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention beobachtet werden: SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (RR: 0,09 [95%-KI: 0,01; 1,51], p-Wert: 0,016), PT „Neutropenie“ (RR: 0,11 [95%-KI: 0,01; 1,90], p-Wert: 0,035).

*Tabelle 6: UE Grad  $\geq 3$  mit Inzidenz  $\geq 5\%$  für die Behandlungsphase und gesamte Studiendauer, Studie MYR203 (Sicherheitspopulation)*

MYR203	Behandlungsphase 48 Wochen <sup>1)2)</sup>			Gesamte Studienphase: 72 Wochen <sup>3)4)</sup>		
	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] <sup>6)</sup> p-Wert <sup>7)</sup>	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] <sup>6)</sup> p-Wert <sup>7)</sup>
<b>Untersuchungen</b>	0 (0,0)	2 (13,3)	0,20 [0,01; 3,85] 0,150	2 (13,3)	2 (13,3)	1,00 [0,16; 6,20] 1,000
Gallensäuren insgesamt erhöht	0 (0,0)	1 (6,7)	0,33 [0,01; 7,85] 0,317	0 (0,0)	1 (6,7)	0,33 [0,01; 7,85] 0,317
Alanin- Aminotransferase erhöht	0 (0,0)	1 (6,7)	0,33 [0,01; 7,85] 0,317	2 (13,3)	1 (6,7)	2,00 [0,20; 19,78] 0,550
Aspartat- Aminotransferase erhöht	0 (0,0)	1 (6,7)	0,33 [0,01; 7,85] 0,317	1 (6,7)	1 (6,7)	1,00 [0,07; 14,55] <sup>8)</sup> 1,000 <sup>8)</sup>
Gamma- Glutamyltransferase erhöht	0 (0,0)	1 (6,7)	0,33 [0,01; 7,85] 0,317	1 (6,7)	1 (1,6)	1,00 [0,07; 14,55] <sup>8)</sup> 1,000 <sup>8)</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	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
Neutropenie	0 (0,0)	4 (26,7)	0,11 [0,01; 1,90] 0,035	0 (0,0)	4 (26,7)	0,11 [0,01; 1,90] 0,035 <sup>8)</sup>
Thrombozytopenie	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
Leukopenie	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

MYR203	Behandlungsphase 48 Wochen <sup>1)2)</sup>			Gesamte Studienphase: 72 Wochen <sup>3)4)</sup>		
MedDRA-Systemorganklasse <sup>5)</sup> Preferred Term <sup>5)</sup>	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] <sup>6)</sup> p-Wert <sup>7)</sup>	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] <sup>6)</sup> p-Wert <sup>7)</sup>
Anämie	0 (0,0)	1 (6,7)	0,33 [0,01; 7,58] 0,317	0 (0,0)	1 (6,7)	0,33 [0,01; 7,85] 0,317
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (6,7)	0 (0,0)	3,00 [0,13; 68,26] 0,317	1 (6,7)	0 (0,0)	3,00 [0,13; 68,26] 0,317
Brustschmerzen	1 (6,7)	0 (0,0)	3,00 [0,13; 68,26] 0,317	1 (6,7)	0 (0,0)	3,00 [0,13; 68,26] 0,317

<sup>1)</sup> Die Behandlungsdauer umfasste entweder eine 48-wöchige Behandlung mit Bulevirtid 2 mg/tgl. (Behandlungsarm D) oder Peg-IFN-alfa-2a (Behandlungsarm A). Die mediane Beobachtungszeit der 48-wöchigen Behandlungsphase ab Baseline im Interventionsarm D (Bulevirtid 2 mg/tgl.) lag bei 48,1 (24,1; 48,4) Wochen bzw. im Kontrollarm A (Peg-IFN-alfa-2a) bei 48,1 (25,4; 48,6) Wochen.

<sup>2)</sup> Angaben aus den schriftlichen Stellungnahmen des pU

<sup>3)</sup> Die 72-wöchige Studiendauer umfasste eine 48-wöchige Behandlungsphase sowie eine 24-wöchige Nachbeobachtungsphase. Die mediane Beobachtungszeit der 72-wöchigen Studienphase ab Baseline im Interventionsarm D (Bulevirtid 2 mg/tgl.) lag bei 72,1 (24,1; 75,0) Wochen bzw. im Kontrollarm A (Peg-IFN-alfa-2a) bei 72,1 (25,4; 74,1) Wochen.

<sup>4)</sup> Angaben aus der Nutzenbewertung.

<sup>5)</sup> 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.

<sup>6)</sup> Für die Berechnung des relativen Risikos erfolgte sofern erforderlich eine Nullkorrektur, mittels Addition des Wertes 0,5 gemäß Deeks et al. [Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ et al (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2019. S. 241-284.] [4,5]

<sup>7)</sup> Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

<sup>8)</sup> Es wird der Wert aus der schriftlichen Stellungnahme übernommen.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; Peg-IFN: pegyliertes Interferon; PT: Preferred Term; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

## Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

### MYR202

Es traten keine SUE mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  auf.

### MYR203

In der Studie MYR203 sind in beiden Studienarmen keine SUE mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  berichtet worden.

## Therapieabbruch aufgrund von UE

### MYR202

In der Studie MYR202 wurde nur im Kontrollarm bei einer Person (3,6 %) ein Therapieabbruch aufgrund von UE während der Behandlungsphase beobachtet: SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ bzw. PT „Pruritus generalisiert“. Im Interventionsarm hat kein Patient bzw. keine Patientin die Therapie aufgrund von UE abgebrochen.

In der gesamten Studienphase wurde bei jeweils einer/m Teilnehmenden (3,6 %) ein Therapieabbruch aufgrund von UE (PT „Pruritus“ und PT „Fatigue“) im Arm D (Tenofovir) beobachtet.

### MYR203

Insgesamt wurde ein Therapieabbruch aufgrund von UE nur bei 1 bzw. 2 Personen während der Behandlungsphase bzw. der gesamten Studiendauer im Kontrollarm beobachtet. Im Interventionsarm traf dies bei keinem Patienten bzw. keiner Patientin zu.

Tabelle 7: Alle UE, die zum Therapieabbruch führen, für die Behandlungsphase und gesamte Studiendauer, Studie MYR203 (Sicherheitspopulation)

MYR203	Behandlungsphase: 48 Wochen <sup>1)2)</sup>			Gesamte Studiendauer: 72 Wochen <sup>3)4)</sup>		
	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] p-Wert
<b>Untersuchungen</b>	0 (0,0)	1 (6,7)	- <sup>6)</sup>	0 (0,0)	2 (13,3)	- <sup>6)</sup>
Alanin- Aminotransferase erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	- <sup>6)</sup>	0 (0,0)	1 (6,7)	- <sup>6)</sup>
Aspartat- Aminotransferase erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	- <sup>6)</sup>	0 (0,0)	1 (6,7)	- <sup>6)</sup>
Gamma- Glutamyltransferase erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	- <sup>6)</sup>	0 (0,0)	1 (6,7)	- <sup>6)</sup>
Hämatokrit erniedrigt	0 (0,0)	1 (6,7)	- <sup>6)</sup>	0 (0,0)	1 (6,7)	- <sup>6)</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	0 (0,0)	1 (6,7)	- <sup>6)</sup>	0 (0,0)	1 (6,7)	- <sup>6)</sup>
Erythropenie	0 (0,0)	1 (6,7)	- <sup>6)</sup>	0 (0,0)	1 (6,7)	- <sup>6)</sup>
Anämie	0 (0,0)	1 (6,7)	- <sup>6)</sup>	0 (0,0)	1 (6,7)	- <sup>6)</sup>

<sup>1)</sup> Die Behandlungsdauer umfasste entweder eine 48-wöchige Behandlung mit Bulevirtid 2 mg/tgl. (Behandlungsarm D) oder Peg-IFN-alfa-2a (Behandlungsarm A). Die mediane Beobachtungszeit der 48-wöchigen Behandlungsphase ab Baseline im Interventionsarm D (Bulevirtid 2 mg/tgl.) lag bei 48,1 (24,1; 48,4) Wochen bzw. im Kontrollarm A (Peg-IFN-alfa-2a) bei 48,1 (25,4; 48,6) Wochen.

<sup>2)</sup> Angaben aus den schriftlichen Stellungnahmen des pU

<sup>3)</sup> Die 72-wöchige Studiendauer umfasste eine 48-wöchige Behandlungsphase sowie eine 24-wöchige Nachbeobachtungsphase. Die mediane Beobachtungszeit der 72-wöchigen Studienphase ab Baseline im Interventionsarm D (Bulevirtid 2 mg/tgl.) lag bei 72,1 (24,1; 75,0) Wochen bzw. im Kontrollarm A (Peg-IFN-alfa-2a) bei 72,1 (25,4; 74,1) Wochen.

<sup>4)</sup> Angaben aus der Nutzenbewertung.

<sup>5)</sup> 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.

<sup>6)</sup> UE, die zum Therapieabbruch führen werden gemäß Modulvorlagen deskriptiv dargestellt.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; Peg-IFN: pegyliertes Interferon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

## **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**

### MYR202

In der Studie MYR202 traten als UE von besonderem Interesse „Reaktionen an der Injektionsstelle“ im Interventionsarm (Bulevirtid 2 mg/tgl. + Tenofovir) bei 2 (7,1 %) Personen und bei keiner Person im Kontrollarm (Tenofovir) auf (RR: 5,00 [95%-KI: 0,25; 99,67], p-Wert: 0,154).

Es traten keine schweren UE bzw. SUE von besonderem Interesse auf.

### MYR203

In der Studie MYR203 traten im gesamten Studienverlauf und während der Behandlungsphase bei 2 Personen des Behandlungsarms D (Bulevirtid 2 mg/tgl.) vs. bei 1 Person des Behandlungsarms A (Peg-IFN-alfa-2a) „Reaktionen an der Injektionsstelle“ auf (RR 2,00 [95%-KI: 0,20; 19,78], p-Wert: 0,550): Im Behandlungsarm D trat jeweils „Erythema an der Injektionsstelle“ und „Induration an der Injektionsstelle“ auf; im Behandlungsarm A (Peg-IFN-alfa-2a) trat bei einer Person ein „Erythem an der Injektionsstelle“ auf.

Es traten keine schweren UE bzw. SUE von besonderem Interesse auf.

## Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung 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 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3937/2020-12-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Bulevirtid\\_D-579.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3937/2020-12-01_Nutzenbewertung-G-BA_Bulevirtid_D-579.pdf).
2. **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 [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3935/2020-08-31\\_Modul4A\\_Bulevirtid.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3935/2020-08-31_Modul4A_Bulevirtid.pdf).
3. **Myr.** Dossieranalysen MYR202, MYR203: Tabellen; Abbildungen [unveröffentlicht]. 2020.
4. **Myr.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Bulevirtid (Hepcludex) [unveröffentlicht]. 22.12.2020.
5. **Myr.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Bulevirtid (Hepcludex) - Nachreichung [unveröffentlicht]. 15.01.2021.