

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Bulevirtid (HEPCLUDEX[®])

MYR GmbH

Modul 4 A

*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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis	14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	18
4.2 Methodik	32
4.2.1 Fragestellung	32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	33
4.2.3 Informationsbeschaffung	35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	36
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	38
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	40
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	40
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	43
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	43
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	43
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	53
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	55
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	55
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	56
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	59
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	59
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	63
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	65
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	67
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	69
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	85
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	87
4.3.1.3.1 Darstellung der Endpunkte – RCT	88
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben – RCT.....	90

4.3.1.3.1.2	Endpunkt Morbidität: Virologisches Ansprechen – RCT	92
4.3.1.3.1.3	Endpunkt Morbidität: Biochemisches Ansprechen (ALT) – RCT	136
4.3.1.3.1.4	Endpunkt Morbidität: Fibrose – RCT	150
4.3.1.3.1.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	158
4.3.1.3.1.6	Unerwünschte Ereignisse – RCT	159
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	202
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	204
4.3.2	Weitere Unterlagen	205
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	205
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	205
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	206
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	206
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	206
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	209
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	209
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	209
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	209
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	210
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	211
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	211
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	212
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	213
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	213
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	213
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	214
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	214
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	214
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	215
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	215
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	215
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	215
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	217
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	224
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	224
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	224
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	225
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	225
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	225
4.6	Referenzliste	228
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		234

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	238
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	241
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	242
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	245
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	301

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen	19
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Bulevirtid auf Endpunktebene.....	26
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen	34
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-10: Charakterisierung der ergänzenden Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – ergänzende RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie MYR 202 (Sicherheitsanalyseset) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie MYR 203 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen der ergänzenden Studie MYR 201 [HDV] – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-18: Operationalisierung von „Mortalität: Gesamtüberleben“	90
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität: Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-20: Ergebnisse für „Mortalität: Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset)	91

Tabelle 4-21: Ergänzende Ergebnisse für „Mortalität: Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset)	92
Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Virologisches Ansprechen“	92
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Virologisches Ansprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HDV-RNA-Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202).....	97
Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – Einzelkomponenten des Endpunkts HDV-RNA-Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202).....	98
Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HDV-RNA-Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)	99
Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – Einzelkomponenten des Endpunkts HDV-RNA-Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203).....	100
Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HDV-RNA-Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 201 [HDV]).....	101
Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Morbidity: Virologisches und biochemisches Ansprechen – Anteil Patienten mit HDV-RNA-Ansprechen und ALT-Normalisierung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202).....	102
Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Morbidity: Virologisches und biochemisches Ansprechen – Anteil Patienten mit HDV-RNA-Ansprechen und ALT-Normalisierung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)	103
Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HDV-RNA-Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202).....	105
Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HDV-RNA-Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203).....	107
Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HDV-RNA-Änderung gegenüber Baseline (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)	110

Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HDV-RNA-Änderung gegenüber Baseline (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203).....	111
Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HBV-DNA-Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202).....	114
Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HBV-DNA-Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)	114
Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HBV-DNA-Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 201 [HDV]).....	116
Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HBV-DNA-Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202).....	117
Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HBV-DNA-Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203).....	118
Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HBV-DNA-Änderung gegenüber Baseline (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)	120
Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HBV-DNA-Änderung gegenüber Baseline (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203).....	121
Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Morbidity: Serologisches Ansprechen – HBsAg-Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202).....	124
Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Morbidity: Serologisches Ansprechen – HBsAg-Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)	124
Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Morbidity: Serologisches Ansprechen – HBsAg-Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 201 [HDV]).....	126
Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Morbidity: Serologisches Ansprechen – HBsAg-Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202).....	126
Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Morbidity: Serologisches Ansprechen – HBsAg-Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203).....	128

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Morbidity: Serologisches Ansprechen – HBsAg-Änderung gegenüber Baseline (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)	129
Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Morbidity: Serologisches Ansprechen – HBsAg-Änderung gegenüber Baseline (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203).....	130
Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Morbidity: Serologisches Ansprechen – HBsAg-Negativierung mit/ohne Detektion von anti-HBsAg-Antikörpern“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203).....	133
Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Morbidity: Biochemisches Ansprechen (ALT)“ ...	136
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Biochemisches Ansprechen (ALT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Morbidity: Biochemisches Ansprechen – ALT-Normalisierung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)	138
Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Morbidity: Biochemisches Ansprechen – ALT-Normalisierung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203).....	138
Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Morbidity: Biochemisches Ansprechen – ALT-Normalisierung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 201 [HDV])	140
Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Morbidity: Biochemisches Ansprechen – ALT-Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202).....	141
Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Morbidity: Biochemisches Ansprechen – ALT-Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203).....	142
Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Morbidity: Biochemisches Ansprechen – ALT-Änderung gegenüber Baseline (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)	146
Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Morbidity: Biochemisches Ansprechen – ALT-Änderung gegenüber Baseline (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203).....	147
Tabelle 4-59: Operationalisierung von „Morbidity: Fibrose“	150
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Fibrose“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152
Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Morbidity: Fibrose – Histologische Fibrose-Marker Verbesserung und Verschlechterung von Baseline zu Woche 24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202).....	153

Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Morbidity: Fibrose – Histologische Fibrose-Marker Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203).....	154
Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Morbidity: Fibrose – Histologische Fibrose-Marker Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202).....	156
Tabelle 4-64: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“.....	158
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Tabelle 4-66: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“	159
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-68: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202).....	164
Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203).....	165
Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 201 [HDV]).....	166
Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-SOC – mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202).....	167
Tabelle 4-72: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-SOC – mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203).....	169
Tabelle 4-73: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-SOC – mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 201 [HDV]).....	173
Tabelle 4-74: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT – mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202).....	175
Tabelle 4-75: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-PT – mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203).....	176

Tabelle 4-76: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-PT – mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 201 [HDV]).....	180
Tabelle 4-77: Ergebnisse für die Endpunkte „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-SOC – mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202).....	183
Tabelle 4-78: Ergebnisse für die Endpunkte „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-SOC – mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)	183
Tabelle 4-79: Ergebnisse für die Endpunkte „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-SOC – mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 201 [HDV]).....	184
Tabelle 4-80: Ergebnisse für die Endpunkte „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-PT – mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202).....	185
Tabelle 4-81: Ergebnisse für die Endpunkte „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-PT – mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)	185
Tabelle 4-82: Ergebnisse für die Endpunkte „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-PT – mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 201 [HDV]).....	186
Tabelle 4-83: Ergebnisse für die Endpunkte „Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-SOC – mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (MYR 202).....	186
Tabelle 4-84: Ergebnisse für die Endpunkte „Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-SOC – mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)	187
Tabelle 4-85: Ergebnisse für die Endpunkte „Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-SOC – mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 201 [HDV]).....	189
Tabelle 4-86: Ergebnisse für die Endpunkte „Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-PT – mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202).....	190

Tabelle 4-87: Ergebnisse für die Endpunkte „Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-PT – mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203).....	190
Tabelle 4-88: Ergebnisse für die Endpunkte „Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-PT – mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 201 [HDV]).....	192
Tabelle 4-89: Ergebnisse für die Endpunkte „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach MedDRA SOC“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)	194
Tabelle 4-90: Ergebnisse für die Endpunkte „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach MedDRA-SOC“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203).....	194
Tabelle 4-91: Ergebnisse für die Endpunkte „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach MedDRA-SOC“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 201 [HDV])	195
Tabelle 4-92: Ergebnisse für die Endpunkte „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach MedDRA PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)	196
Tabelle 4-93: Ergebnisse für die Endpunkte „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach MedDRA PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203).....	197
Tabelle 4-94: Ergebnisse für die Endpunkte „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach MedDRA PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 201 [HDV])	198
Tabelle 4-95: Ergebnisse für die Endpunkte „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202).....	199
Tabelle 4-96: Ergebnisse für die Endpunkte „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203).....	200
Tabelle 4 -97 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	203
Tabelle 4-98: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	203
Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	206
Tabelle 4-100: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	207
Tabelle 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	207

Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	208
Tabelle 4-103: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	208
Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	210
Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	211
Tabelle 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	211
Tabelle 4-107: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	212
Tabelle 4-108: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	214
Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	214
Tabelle 4-110: Ausmaß des Zusatznutzens von Bulevirtid auf Endpunktebene.....	219
Tabelle 4-111: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	224
Tabelle 4-112 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MYR 202	246
Tabelle 4-113 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MYR 203	266
Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MYR 201 [HDV] - nur ergänzend	288
Tabelle 4-115 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MYR 202.....	302
Tabelle 4-116 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MYR 203.....	310

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Abbildung 4-2: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HDV-RNA-Änderung gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202).....	111
Abbildung 4-3: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HDV-RNA-Änderung gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α vs. BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)	113
Abbildung 4-4: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HDV-RNA-Änderung gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α vs. BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203).....	113
Abbildung 4-5: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HBV-DNA-Änderung gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202).....	121
Abbildung 4-6: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HBV-DNA-Änderung gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α vs. BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)	123
Abbildung 4-7: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HBV-DNA-Änderung gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α vs. BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203).....	123
Abbildung 4-8: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für „Morbidity: Serologisches Ansprechen – HBsAg-Änderung gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202).....	130
Abbildung 4-9: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für „Morbidity: Serologisches Ansprechen – HBsAg-Änderung gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α vs. BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203).....	132
Abbildung 4-10: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für „Morbidity: Serologisches Ansprechen – HBsAg-Änderung gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α vs. BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203).....	132
Abbildung 4-11: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für „Morbidity: Biochemisches Ansprechen – ALT-Änderung gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden	

Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202).....	147
Abbildung 4-12: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für „Morbidity: Biochemisches Ansprechen – ALT-Änderung gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α vs. BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)	149
Abbildung 4-13: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für „Morbidity: Biochemisches Ansprechen – ALT Änderung gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α vs. BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)	149
Abbildung 4-14: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie MYR 202.....	265
Abbildung 4-15: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie MYR 203 (Arm A – D) PegIFN α : Pegyliertes Interferon-alfa-2a.	287
Abbildung 4-16: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie MYR 201 [HDV]	300

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-RL	Arzneimittelrichtlinie
ANCOVA	Ko-Varianzanalyse
AST	Asparat-aminotransferase
APTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CHB	Chronische Hepatitis-B-Infektion
CHD	Chronische Hepatitis-Delta-Infektion
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CRF	<i>Case Report Form</i>
CSP	<i>Clinical Study Protocol</i>
CSR	<i>Clinical Study Report</i>
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNA / DNS	<i>Deoxyribonucleic acid</i> / Desoxyribonukleinsäure
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EOF	Ende des Follow-ups
EOT	Ende der Behandlung
EU-CTR	<i>European Union Clinical Trials Registry</i>
EUnetHTA	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

HBsAg	Hepatitis B Virus Oberflächenprotein
HBeAg	Hepatitis B e-Antigen („envelope“ Protein/Antigen)
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDV	Hepatitis-D-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICD-10	<i>International Classification of Diseases - 10th revision</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention to treat</i>
IWRS	interaktives Webdialogsystem
KI	Konfidenzintervall
kg	Kilogramm
log	Logarithmus
ls-MWD	Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz
m ²	Quadratmeter
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MeSH	Medical Subject Headings
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MWD	Mittelwertdifferenz
NTCP	Natriumtaurocholat-Co-Transport-Polypeptid
OR	Odds Ratio
PegIFN α	Peginterferon alfa-2a
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction / Polymerase-Kettenreaktion</i>
PKAS	Pharmakokinetik-Analyseset
PKCAS	Pharmakokinetik-Konzentration-Analyseset
PPAS	Per-Protocol-Analyseset
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
Q1	1. Quartil
Q3	3. Quartil

RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RD	Risikodifferenz
RNA / RNS	<i>Ribonucleic Acid / Ribunukleinsäure</i>
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	<i>Treatment-Emergent Adverse Event</i>
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obergrenze für die Normalwerte
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	<i>World Health Organization</i>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Indikation Hepatitis Delta

Die Hepatitis D, auch Delta-Hepatitis genannt (früher Delta-Agens oder Delta-Virus genannt), ist eine Infektionskrankheit, die vom Hepatitis-D-Virus ausgelöst wird. Im Folgenden wird für das Virus die Bezeichnung HDV verwendet. HDV ist ein unvollständiges RNA-Virus (Virusoid) und alleine nicht funktionstüchtig: Um sich vermehren zu können, benötigt es die Hülle des Hepatitis-B-Virus. Eine Infektion mit HDV ist daher immer nur zusammen mit dem HBV möglich: Dies kann als Simultaninfektion, teils auch Koinfektion genannt, d.h. zum selben Infektionszeitpunkt, oder häufiger als Superinfektion, d. h. eine bereits HBV-infizierte Leberzelle wird zu einem späteren Zeitpunkt mit HDV infiziert, erfolgen.

Fragestellung

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Bulevirtid (Handelsname: HEPCLUDEX®) für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis-Delta-Infektion (CHD) und kompensierter Lebererkrankung hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit auf Basis randomisierter klinischer Studien zu bewerten?

Bulevirtid erfüllt gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, einem sogenannten „Orphan Drug“.[1] Der Orphan Drug Status wurde am 19.06.2015 von der Europäischen Union (EU)-Kommission der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) anhand der Orphan Designation EU/3/15/1500 erteilt.[2]

Für Orphan Drugs gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Daher ist das Erbringen des Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen von Bulevirtid gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 10 1. HS SGB V nicht erforderlich.

Im Folgenden wird daher ausschließlich das Ausmaß des Zusatznutzens von Bulevirtid anhand der Vorgaben gemäß Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) bestimmt.

Datenquellen

Zur Ermittlung der Evidenz aus Studien zu Bulevirtid für die Behandlung von Patienten im Anwendungsgebiet wurden bibliographische Literaturrecherchen in den relevanten Datenbanken mittels vorab definierter Schlagwörter und Suchstrategien durchgeführt. Zudem

wurden Studienregister systematisch mittels vorab definierter Schlagwörter durchsucht. Weitere Daten wurden firmeninternen Datenquellen entnommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen

Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
Population	E1: Erwachsene Patienten mit kompensierter Lebererkrankung	A1: Keine erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung
Indikation	E2: Chronische Hepatitis-Delta-Infektion	A2: Keine chronische Hepatitis-Delta-Infektion
Endpunkte	E3: Patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität (z. B. medianes Gesamtüberleben (OS)) • Morbidität (z. B. Fibrose) • Lebensqualität (z. B. SF-36) • Verträglichkeit (z. B. unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)) 	A3: Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder der Verträglichkeit herangezogen werden können
Intervention	E4: Bulevirtid (HEPCLUDEX®)	A4: Kein Bulevirtid (HEPCLUDEX®)
Dosierung/Applikation	E5: Dosierung nach Fachinformation	A5: Keine Dosierung nach Fachinformation
Publikationstyp	E6: Vollpublikationen	A6: Studien, für die weder eine Volltext-Publikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind (z. B. Konferenz-Abstracts, Letters). Zusätzliche Analysen zu bereits identifizierten Studien (z.B. Reviews).
Studiendesign	E7: Randomised controlled trial (RCT)	A7: keine RCT
Studiendauer	E8: Keine Einschränkung	A8: -

Sprache	E9: Deutsch oder Englisch	A9: andere Sprache als Deutsch oder Englisch
Dublette	E10: Publikation mit Zusatzinformation	A10: Publikation ohne Zusatzinformation
Studienstatus	E11: Abgeschlossene Studien für die Ergebnisse vorliegen	A11: Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
Es erfolgte keine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie.		

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die aus der Literaturrecherche identifizierte randomisierte, kontrollierte Studie wird gemäß der ITEMS 1 bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements beurteilt. Neben der Checkliste des CONSORT Statements werden auch die weiteren Ausführungen zu den einzelnen ITEMS zur besseren Beurteilung der internen und externen Validität der Studie herangezogen. Das Ziel der Studie, die Interventionen, die Zielgröße(n) und die Studienpopulation sollten mittels entsprechender Kriterien klar definiert sein. Ausschlaggebend für eine Bewertung der Studie bezüglich der unverzerrten Aussagekraft sind beispielsweise die angewandten Methoden zur Fallzahlbestimmung, die Art und Weise der Randomisierung (insbesondere die Generierung der Randomisierungssequenz und die verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Gruppen), die Verblindung, die adäquate Anwendung von statistischen Analysemethoden und der Umgang mit Studienaustritten und Protokollverletzern. Da letztere Punkte eine zentrale Größe in der Beurteilung des Verzerrungspotentials der Aussagekraft von Studien haben, werden hierzu zusätzlich die vom IQWiG herausgegebenen allgemeinen Methoden herangezogen.[3] Weiterhin wird die Darstellung der Ergebnisse, die Vollständigkeit berichteter Ergebnisse und der Patientenfluss zur Beurteilung eines potentiellen Verzerrungspotentials betrachtet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zu Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Bulevirtid (Handelsname: HEPCLUDEX®) für der Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion und kompensierter Lebererkrankung wurden zwei multizentrische, randomisierte Phase-2-Studien, die Studie MYR 202 mit HBV-Begleittherapie Tenofovir und die Studie MYR 203 mit und ohne HBV-Begleittherapie Peginterferon alfa-2a (PegIFN α) herangezogen.

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in den Studien erhoben und ausgewertet und werden im vorliegenden Nutzendossier für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet:

- Mortalität: Gesamtüberleben (UE mit Todesfolge)
- Morbidität: Virologisches Ansprechen in Bezug auf Hepatitis Delta
- Morbidität: Biochemisches Ansprechen
- Morbidität: Histologische Fibrosemarker (Ishak-Fibrose-Score, Knodell-Fibrose-Score, Metavir-Fibrose-Score, Metavir-Aktivitätsgrad, Histologischer Aktivitätsindex)
- Morbidität: Unerwünschte Ereignisse (UE)

Folgende weitere Endpunkte wurden in den Studien erhoben und im Dossier ergänzend dargestellt, da sie keine direkte Relevanz für die Indikation der Behandlung der Hepatitis Delta, sondern der unterliegenden Begleiterkrankung Hepatitis B haben oder Einzelkomponenten der kombinierten Endpunkte sind:

- Virologisches Ansprechen in Bezug auf Hepatitis B

Patientenrelevanz der Endpunkte

Die Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA definiert den patientenrelevanten Effekt als „Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität“ (§ 3 Abs. 1 VerfO).

Mortalität: Gesamtüberleben

Operationalisierung: Die Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE) als UE mit Todesfolge erhoben. Die UE wurden als „treatment-emergent adverse events“ (TEAE) erfasst, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten. In den Studien MYR 202 und MYR 203 traten keine UE mit Todesfolge auf, sodass eine Darstellung des Zusatznutzens in der Endpunktdimension „Mortalität“ nicht möglich ist.

Patientenrelevanz: Zu überleben ist unbestritten von unmittelbarer Relevanz für den Patienten.

Morbidität: HDV-RNA und Biochemisches Ansprechen

Operationalisierung: Das HDV-RNA-Ansprechen wurde in venösen Blutproben mittels quantitativer Polymerase Kettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR) bestimmt. Das HDV-RNA-Ansprechen wurde definiert als HDV-RNA-Negativierung oder eine relevante Verringerung zu bestimmten Zeitpunkten nach Behandlungsbeginn jeweils gegenüber Baseline.

Virologisches und biochemisches Ansprechen (HDV-RNA-Ansprechen und Alanin-Aminotransferase (ALT)-Normalisierung): Für diesen kombinierten Endpunkt wurden sowohl das HDV-RNA-Ansprechen und das Erreichen einer normalen ALT-Werts (biochemisches Ansprechen) herangezogen.

Biochemisches Ansprechen: Die ALT-Normalisierung wurde hierbei definiert als ALT-Wert ≤ 31 U/L für weibliche und ≤ 41 U/L für männliche Patienten.

Patientenrelevanz: Die möglichst vollständige und dauerhafte Senkung der Viruslast stellt generell ein Hauptziel einer antiviralen Therapie dar – dies gilt auch für Hepatitis D, eine Erkrankung mit zumeist schwerem chronischem Verlauf. Bei viralen Erkrankungen geht eine hohe Viruslast typischerweise mit einer erhöhten Infektiosität, dem Fortschreiten der Erkrankung und der Entwicklung von Langzeitkomplikationen einher, bei Hepatitis Delta sind dies insbesondere Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom.[4-6] Bei Patienten mit Hepatitis Delta wurde im Zusammenhang mit PegIFN α ermittelt, dass die Nicht-Detektierbarkeit der HDV-RNA zu Woche 24 der beste prädiktive Marker für ein Langzeitansprechen auf eine Therapie ist.[7] Eine dauerhafte Suppression der Viruslast bedeutet daher einen direkt patientenrelevanten Therapieeffekt. Quantitative PCR stellt dabei die sensitivste Messmethode dar.[8]

Ein erhöhter Wert des Leberenzym ALT zeigt eine Entzündung oder Verletzung von Leberzellen und damit eine klinische Hepatitis an, deren Ausmaß mit Langzeitkomplikationen wie Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom korreliert.[6] Daher bedeuten erhöhte ALT-Spiegel bei HDV-Infizierten ein erhöhtes Risiko und damit einen besonderen Therapiebedarf; entsprechend kommt der Überwachung der ALT-Werte eine hohe Relevanz für die Beurteilung des klinischen Verlaufs zu.[5, 8] Eine Normalisierung der ALT-Werte spricht dabei für eine klinisch relevante Verbesserung der Morbidität und ist daher als patientenrelevant einzustufen.

Morbidität: Histologische Fibrosemarker

Operationalisierung: Anhand von Leberbiopsien (Histologie) wurden die anerkannten Scores zur Fibrose verwendet: Ishak-Fibrose-Score [9], Knodell-Fibrose-Score [10], Metavir-Fibrose-Score und Metavir-Aktivitätsgrad [11], Histologischer Aktivitätsindex [10].

Patientenrelevanz: Hepatitis Delta tritt stets zusammen mit Hepatitis-B auf und verläuft meist chronisch, mit häufig schwer verlaufender Lebererkrankung und erhöhter Wahrscheinlichkeit für das Auftreten schwerer Langzeitkomplikationen wie Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom.[4-6, 8] Die Leberzirrhose bildet sich dabei durch fortschreitende Fibrosierung des Gewebes aus. Die Leberfibrose ist somit ein wesentlicher Faktor der krankheitsbedingten Morbidität bei chronischer Hepatitis Delta und entsprechend als unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt einzustufen. Die Methoden wurden zwar nicht spezifisch für Hepatitis-Delta-induzierte Leberfibrose entwickelt und validiert, die Übertragbarkeit auf das Anwendungsgebiet Hepatitis Delta ist jedoch dadurch gegeben, dass hinsichtlich Pathophysiologie und Histologie der Leberfibrose keine wesentlichen Unterschiede zwischen chronischer Hepatitis Delta und anderen Virushepatitiden bestehen.[12]

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung: Die Verträglichkeit wird im vorliegenden Nutzendossier anhand folgender Endpunkte dargestellt:

- Jegliche UE
- Schwerwiegende UE (SUE)
- Schwere UE
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE von besonderem Interesse (Reaktionen an der Injektionsstelle)

Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA, Version 17.0. Alle UE, SUE, schweren UE und UE von besonderem Interesse wurden als „treatment-emergent adverse events“ (TEAE) erfasst, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten.

Die UE werden insgesamt sowie nach SOC und PT gemäß MedDRA-Kodierung dargestellt.

Patientenrelevanz: UE werden grundsätzlich als patientenrelevant betrachtet, da sie gemäß IQWiG-Methodenpapier „ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ sind.[3]

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Studien MYR 202 und MYR 203 entsprechen als RCTs nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib und sind damit für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens geeignet.

MYR 202:

Die Studie MYR 202 ist eine multizentrische, randomisierte, offene Parallelgruppenstudie. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1:1 (Gruppe A: Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir; Gruppe B: Bulevirtid 5 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir; Gruppe C: Bulevirtid 10 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir; Gruppe D: Best Supportive Care (BSC) mit HBV-Begleittherapie Tenofovir) mittels interaktivem Webdialogsystem, stratifiziert nach Land (Russland/Deutschland), unterzeichnetem Einverständnis zur PK-Substudie und Anwesenheit einer Leberzirrhose. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die verdeckte Gruppenzuteilung waren damit gewährleistet. Die Patienten und die behandelnden Personen waren nicht verblindet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt. Es wurden alle in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Das Intent-to-treat (ITT)-Prinzip war erfüllt. Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotential der Studie MYR 202 wird daher als niedrig bewertet.

MYR 203:

Die Studie MYR 203 ist eine multizentrische, randomisierte, offene Parallelgruppenstudie. Initial wurde die Randomisierung der Patienten in die Gruppen A – C im Verhältnis 1:1:1 (Gruppe A: BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α ; Gruppe B: Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α ; Gruppe C: Bulevirtid 5 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α) mittels interaktivem Webdialogsystem durchgeführt. Im Amendment zum Studienprotokoll in der Version 2.0 (Genehmigung der Ethikkommissionen 08.09.2016 – 30.09.2017, je nach Studienzentrum) wurde die Gruppe D (Bulevirtid 2 mg ohne vorgegebene HBV-Begleittherapie) hinzugefügt. Dafür wurde die Randomisierung angepasst, so dass zum Rekrutierungsende je 15 Patienten pro Gruppe eingeschlossen waren. Die für die Nutzenbewertung nicht relevanten Gruppen E mit Bulevirtid in einer Dosierung von 10 mg / Tag mit HBV-Begleittherapie PegIFN α und F mit Bulevirtid in einer Dosierung von 2 mal 5 mg / Tag mit HBV-Begleittherapie Tenofovir wurden mit dem Amendment zu Version 4.0 des Studienprotokolls eingeführt. Die Studie ist für die Gruppen A bis D abgeschlossen, die Gruppen E und F sind noch aktiv. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die verdeckte Gruppenzuteilung waren damit auch bei dem versetzten Einfügen der Gruppe D gewährleistet. Die Patienten und die behandelnden Personen waren nicht verblindet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt. Es wurden alle in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Das ITT-Prinzip war erfüllt. Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotential der Studie MYR 203 wird daher als niedrig bewertet.

Anmerkung:

Die Ergebnisse der monozentrischen Phase-1b/2a-Studie MYR 201 [HDV] mit n=8 Patienten je Gruppe werden im Dossier für alle Endpunkte ergänzend dargestellt. Basierend auf der Anlage als Substudie der Hepatitis-B-Studie MYR 201 per Amendment und unter Berücksichtigung des Verzerrungspotential aufgrund des monozentrischen Designs und der geringen Fallzahl wird die Studie MYR 201 jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Auch in eine Meta-Analyse mit der Studie MYR 203 kann die Studie MYR 201 nicht aufgenommen werden, da sich

die Populationen bezüglich der Baseline Charakteristika unterscheiden und die Modelle auf Grund der geringen Fallzahl in der Studie MYR 201 keine belastbaren Ergebnisse liefern. Daher wurde auch im Zulassungsverfahren von Bulevirtid die Studie MYR 201 [HDV] als ergänzend bewertet.

Zusammenfassung der Ergebnisdarstellung

Im Folgenden wird die Zusammenfassung der Ergebnisdarstellung aus Abschnitt 4.3.1 für alle patientenrelevanten Endpunkte unter Angabe des Ausmaßes des nachgewiesenen Zusatznutzens von Bulevirtid (HEPCLUDEX®) dargestellt.

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Bulevirtid werden die Behandlungsgruppen aus den zwei RCTs herangezogen, die entweder in die Kontrollgruppe oder in diejenigen Bulevirtid-Gruppen randomisiert wurden, in denen Bulevirtid in der zugelassenen Dosierung von 2 mg / Tag vorgegeben war. Behandlungsgruppen, in denen eine Dosierung von Bulevirtid von mehr als 2 mg / Tag vorgesehen war, werden hier nicht betrachtet, da sie nicht Teil der Indikation sind.

Für die Studie MYR 202 ist für die Herleitung des Zusatznutzens auf Basis der Wirksamkeit der Zeitpunkt Woche 24 maßgeblich, da die Behandlung mit Bulevirtid bis Woche 24 geplant war. Für die Sicherheit werden die Berichte für die gesamte Studienlaufzeit herangezogen.

Für die Studie MYR 203 ist für die Herleitung des Zusatznutzens auf Basis der Wirksamkeit der Zeitpunkt Woche 48 maßgeblich, da die Behandlung mit Bulevirtid bis Woche 48 geplant war. Für die Sicherheit werden die Berichte für die gesamte Studienlaufzeit herangezogen.

Eine Meta-Analyse der Studien MYR 202 und MYR 203 ist nicht möglich, da die Studienpopulationen bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien deutlich voneinander abweichen und somit keine hinreichende Ähnlichkeit der Studien vorliegt.

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Bulevirtid auf Endpunktebene

	Effektschätzer (95 % KI) / Ereignisanteil Bulevirtid vs. Kontrolle / p-Wert des Tests auf Behandlungseffekt	Ableitung des Ausmaßes
Mortalität		
UE mit fatalem Ausgang	<p>MYR 202 (Kontrolle BSC mit Tenofovir) Bulevirtid 2 mg / Tag mit Tenofovir 0 vs. 0 Patienten mit Ereignis</p> <p>MYR 203 (Kontrolle BSC mit PegIFNα) Bulevirtid 2 mg / Tag mit PegIFNα 0 vs. 0 Patienten mit Ereignis Bulevirtid 2 mg / Tag ohne PegIFNα 0 vs. 0 Patienten mit Ereignis</p>	Kein Zusatznutzen belegt
Morbidität		
Virologisches Ansprechen in Bezug auf Hepatitis Delta (d.h. HDV-RNA-Negativierung oder Verringerung der HDV-RNA um mehr als 2 log ₁₀ -Stufen gegenüber Baseline)	<p>MYR 202 (Kontrolle BSC mit Tenofovir) Woche 24 Bulevirtid 2 mg / Tag mit Tenofovir RR=15,00 [2,12; 105,99], p<0,0001 53,6% vs. 3,6%</p> <p>MYR 203 (Kontrolle BSC mit PegIFNα) Woche 48 Bulevirtid 2 mg / Tag mit PegIFNα RR=2,38 [1,31; 4,34], p=0,0160 100,0% vs. 40,0% Bulevirtid 2 mg / Tag ohne PegIFNα RR=1,50 [0,71; 3,16], p=0,2815 60,0% vs. 40,0%</p>	Zusatznutzen mit Ausmaß Nicht quantifizierbar
Virologisches und biochemisches Ansprechen (d.h. HDV-RNA-Negativierung oder Verringerung der HDV-RNA um mehr als 2 log ₁₀ -Stufen gegenüber Baseline und ALT-Normalisierung)	<p>MYR 202 (Kontrolle BSC mit Tenofovir) Woche 24 Bulevirtid 2 mg / Tag mit Tenofovir RR=13,00 [0,77; 220,29], p=0,0102 21,4% vs. 0,0%</p> <p>MYR 203 (Kontrolle BSC mit PegIFNα) Woche 48 Bulevirtid 2 mg / Tag mit PegIFNα RR=2,00 [0,43; 9,32], p=0,3694</p>	Zusatznutzen mit Ausmaß nicht quantifizierbar

	26,7% vs. 13,3% Bulevirtid 2 mg / Tag ohne PegIFN α RR=4,00 [1,01; 15,81], p=0,0223 53,3% vs. 13,3%	
Biochemisches Ansprechen (d.h. ALT-Normalisierung)	MYR 202 (Kontrolle BSC mit Tenofovir) Woche 24 Bulevirtid 2 mg / Tag mit Tenofovir RR=6,00 [1,48; 24,39], p=0,0022 42,9% vs. 7,1% MYR 203 (Kontrolle BSC mit PegIFNα) Woche 48 Bulevirtid 2 mg / Tag mit PegIFN α RR=1,00 [0,31; 3,28], p=1,0000 26,7% vs. 26,7% Bulevirtid 2 mg / Tag ohne PegIFN α RR=2,75 [1,13; 6,72], p=0,0120 73,3% vs. 26,7%	Zusatznutzen mit Ausmaß nicht quantifizierbar
Histologische Fibrosemarker (Ishak-Fibrose-Score Knodell-Fibrose-Score Metavir-Fibrose-Score Metavir-Aktivitätsgrad Histologischer Aktivitätsindex)	MYR 202 (Kontrolle BSC mit Tenofovir) Woche 24 Es liegen keine bewertbaren Daten vor. MYR 203 (Kontrolle BSC mit PegIFNα) Woche 48 Es liegen keine bewertbaren Daten vor.	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Es liegen keine Daten vor.		Zusatznutzen nicht belegt
Verträglichkeit		
UE	MYR 202 (Kontrolle BSC mit Tenofovir) Bulevirtid 2 mg / Tag mit Tenofovir RR=1,29 [0,81; 2,04], p=0,2844 64,3 vs. 50,0% MYR 203 (Kontrolle BSC mit PegIFNα) Bulevirtid 2 mg / Tag mit PegIFN α RR=1,15 [0,91; 1,44], p=0,1501 100,0% vs. 86,7%	Keine Bewertung aufgrund der Surrogatkomponenten

	Bulevirtid 2 mg / Tag ohne PegIFN α RR=1,15 [0,91; 1,44], p=0,1501 100,0% vs. 86,7%	
SUE	<p>MYR 202 (Kontrolle BSC mit Tenofovir) Bulevirtid 2 mg / Tag mit Tenofovir RR=0,33 [0,01; 7,85], p=0,3173 0,0% vs. 3,6%</p> <p>MYR 203 (Kontrolle BSC mit PegIFNα) Bulevirtid 2 mg / Tag mit PegIFNα RR=3,00 [0,13; 68,26], p=0,3173 6,7% vs. 0,0% Bulevirtid 2 mg / Tag ohne PegIFNα RR=1,00 [0,02; 47,38], p n.b. 0,0% vs. 0,0%</p>	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
Schwere UE	<p>MYR 202 (Kontrolle BSC mit Tenofovir) Bulevirtid 2 mg / Tag mit Tenofovir RR=3,00 [0,33; 27,12], p=0,3037 0,0% vs. 3,6%</p> <p>MYR 203 (Kontrolle BSC mit PegIFNα) Bulevirtid 2 mg / Tag mit PegIFNα RR=1,57 [0,84; 2,92], p=0,1427 73,3% vs. 46,7% Bulevirtid 2 mg / Tag ohne PegIFNα RR=0,43 [0,14; 1,35], p=0,1277 20,0% vs. 46,7%</p>	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
UE, die zum Therapieabbruch führten	<p>MYR 202 (Kontrolle BSC mit Tenofovir) Bulevirtid 2 mg / Tag mit Tenofovir RR=0,33 [0,33; 7,85], p=0,3173 0,0% vs. 3,6%</p> <p>MYR 203 (Kontrolle BSC mit PegIFNα) Bulevirtid 2 mg / Tag mit PegIFNα RR=0,50 [0,05; 4,94], p=0,5496 6,7% vs. 13,3% Bulevirtid 2 mg / Tag ohne PegIFNα RR=0,20 [0,01; 3,85], p=0,1501 0,0% vs. 13,3%</p>	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
UE von besonderem Interesse	Jegliche Reaktionen an der	Kein geringerer oder größerer

(Reaktionen an der Injektionsstelle)	Injektionsstelle	Schaden belegt
	<p>MYR 202 (Kontrolle BSC mit Tenofovir) Bulevirtid 2 mg / Tag mit Tenofovir RR=5,00 [0,25; 99,67], p=0,1535 7,1% vs. 0,0%</p> <p>MYR 203 (Kontrolle BSC mit PegIFNα) Bulevirtid 2 mg / Tag mit PegIFNα RR=1,00 [0,02; 47,38], p>0,9999 6,7% vs. 6,7%</p> <p>Bulevirtid 2 mg / Tag ohne PegIFNα RR=2,00 [0,20; 19,78], p=0,5496 13,3% vs. 6,7%</p>	
<p>MYR 202: Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie Tenofovir. BSC mit Tenofovir entspricht Best Supportive Care mit festgelegter HBV-Begleittherapie Tenofovir.</p> <p>MYR 203: Bulevirtid 2 mg ohne PegIFNα entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFNα, andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFNα entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFNα. BSC mit PegIFNα entspricht Best Supportive Care mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFNα.</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus.</p>		

Mortalität

Für die Bewertung der Mortalität wurden die UE mit Todesfolge herangezogen. In keiner Behandlungsgruppe einer Studie traten Todesfälle auf. Damit ist kein Zusatznutzen belegt.

Morbidität

Die Morbidität wird in diesem Dossier basierend auf dem virologischen Ansprechen in Bezug auf Hepatitis Delta (HDV-RNA Ansprechen) sowie in Kombination mit biochemischem Ansprechen dargestellt. Eine dauerhafte Suppression der Viruslast bedeutet einen direkt patientenrelevanten Therapieeffekt, die quantitative PCR stellt dabei die sensitivste Messmethode dar. Ergänzend wurden histologische Fibrosemarker untersucht, wobei nur für wenige Patienten Daten vorliegen, so dass keine verlässliche Aussage möglich ist. In Studie MYR 202 war das HDV-RNA-Ansprechen in der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir zum Ende des Behandlungszeitraums (Woche 24) statistisch signifikant besser als in der Kontrollgruppe BSC mit Tenofovir (RR 15,00 (95%-KI: [2,12; 105,99])). In Studie MYR 203 war das HDV-RNA-Ansprechen in der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α zu allen analysierten Zeitpunkten durchgängig statistisch signifikant besser als in der Kontrollgruppe BSC mit PegIFN α . So zeigte sich zum Ende des Behandlungszeitraums (Woche 48) bei allen Patienten, die mit

Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α behandelt wurden, ein HDV-RNA-Ansprechen, bei den mit BSC mit PegIFN α behandelten Patienten belief sich der entsprechende Anteil auf 40,0 % (RR 2,38 (95%-KI: [1,31; 4,34])).

Vergleichbare Resultate ergaben sich für die weiteren Endpunkte zum kombinierten virologischen und biochemischen Ansprechen.

Für das HDV-RNA-Ansprechen in verschiedenen Operationalisierungen ergibt sich damit in der Zusammenschau ein formal nicht quantifizierbarer, mindestens aber beträchtlicher Zusatznutzen.

Für den Endpunkt histologische Fibrosemarker lagen keine bewertbaren Daten vor, da von einer unzureichenden Anzahl Patienten Ergebnisse vorlagen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Damit ist kein Zusatznutzen belegt.

Verträglichkeit

In den Studien MYR 202 und MYR 203 wurden die Sicherheitsdaten der gesamten Studienlaufzeiten in die Betrachtung einbezogen. In beiden Studien war die Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) jeglichen Schweregrades in den Bulevirtid-Behandlungsgruppen im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe nicht signifikant verschieden. In keinem Einzel-UE zeigte sich auf Ebene der Systemorganklassen (*System Organ Class*, SOC) ein relevanter Unterschied zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen. Auch auf Ebene der bevorzugten Begriffe (*preferred terms*, PTs) zeigte sich in der Studie MYR 203 kein signifikanter Unterschied. In der Studie MYR 203 zeigte sich ein signifikanter, aber nicht relevanter Unterschied im PT "Gallensäuren gesamt, erhöht" für die Behandlungsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α im Vergleich zu BSC mit PegIFN α mit einem RR von 2,40 (95% KI [1,12; 5,13]). Im PT "Grippeähnliche Erkrankung" zeigte sich für Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α ein signifikanter Nachteil gegenüber der Kontrolle mit einem RR von 9,00 (95% KI [1,30; 62,51]).

In der Studie MYR 203 wurde in einem Patienten der Kontrollgruppe ein schwerwiegendes UE berichtet, in der Studie MYR 202 bei einem Patienten in der Behandlungsgruppe von Bulevirtid mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Signifikante Unterschiede zeigten sich in den Studien weder in der Gesamtbetrachtung noch in einzelnen Ereignissen auf Ebene der PTs oder SOCs.

Schwere UE traten in allen Studien auf. In keiner Studie zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den jeweils betrachteten Behandlungsgruppen. Auch auf Ebene der PTs und SOCs zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Auch in den Endpunkten "UE, die zum Therapieabbruch führten" und "UE von besonderem Interesse" zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den betrachteten Behandlungsgruppen.

Damit zeigten sich nur in einer Studie in jeglichen UE zwei Nachteile zu Ungunsten von Bulevirtid, einmal ohne und einmal mit HBV-Begleittherapie PegIFN α .

Unter Beachtung der Schwere der Erkrankung sowie der mangelnden Therapieoptionen verbunden mit dem dringenden Therapiebedarf und den Behandlungszielen für erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis-Delta-Infektion und kompensierter Lebererkrankung zeigen sich insgesamt signifikante Vorteile in den für das Behandlungsziel relevanten Wirksamkeitsendpunkten zu Gunsten von Bulevirtid mit und ohne unterschiedlichen HBV-Begleittherapien im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe.

In der Gesamtschau ergibt sich damit für Bulevirtid ein evidenzbasierter, formal im Ausmaß nicht-quantifizierbarer, mindestens aber beträchtlicher Zusatznutzen. Dieser ergibt sich vor allem aus dem virologischen und biochemischen Ansprechen.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Indikation Hepatitis Delta

Die Hepatitis D, auch Delta-Hepatitis genannt (früher Delta-Agens oder Delta-Virus genannt), ist eine Infektionskrankheit, die vom Hepatitis-D-Virus ausgelöst wird. Im Folgenden wird für das Virus die Bezeichnung HDV verwendet. HDV ist ein unvollständiges RNA-Virus (Virusoid) und alleine nicht funktionstüchtig: Um sich vermehren zu können, benötigt es die Hülle des Hepatitis-B-Virus. Eine Infektion mit HDV ist daher immer nur zusammen mit dem HBV möglich: Dies kann als Simultaninfektion, teils auch Koinfektion genannt, d.h. zum selben Infektionszeitpunkt, oder häufiger als Superinfektion, d. h. eine bereits HBV-infizierte Leberzelle wird zu einem späteren Zeitpunkt mit HDV infiziert, erfolgen.

Fragestellung

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Bulevirtid (Handelsname: HEPCLUDEX®) für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis-Delta-Infektion (CHD) und kompensierter Lebererkrankung hinsichtlich der

patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit auf Basis randomisierter klinischer Studien zu bewerten?

Bulevirtid erfüllt gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, einem sogenannten „Orphan Drug“.[1] Der Orphan Drug Status wurde am 19.06.2015 von der Europäischen Union (EU)-Kommission der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) anhand der Orphan Designation EU/3/15/1500 erteilt.[2]

Für Orphan Drugs gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Daher ist das Erbringen des Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen von Bulevirtid gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 10 1. HS SGB V nicht erforderlich.

Im Folgenden wird daher ausschließlich das Ausmaß des Zusatznutzens von Bulevirtid anhand der Vorgaben gemäß Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) bestimmt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen

Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
Population	E1: Erwachsene Patienten mit kompensierter Lebererkrankung	A1: Keine erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung
Indikation	E2: Chronische Hepatitis-Delta-Infektion	A2: Keine chronische Hepatitis-Delta-Infektion
Endpunkte	E3: Patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität (z. B. medianes Gesamtüberleben (OS)) • Morbidität (z. B. Fibrose) • Lebensqualität (z. B. SF-36) • Verträglichkeit (z. B. unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)) 	A3: Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder der Verträglichkeit herangezogen werden können
Intervention	E4: Bulevirtid (HEPCLUDEX [®])	A4: Kein Bulevirtid (HEPCLUDEX [®])
Dosierung/Applikation	E5: Dosierung nach Fachinformation	A5: Keine Dosierung nach Fachinformation
Publikationstyp	E6: Vollpublikationen	A6: Studien, für die weder eine Volltext-Publikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind (z. B. Konferenz-Abstracts, Letters). Zusätzliche Analysen zu bereits identifizierten Studien (z.B. Reviews).
Studiendesign	E7: Randomised controlled trial (RCT)	A7: keine RCT
Studiendauer	E8: Keine Einschränkung	A8: -
Sprache	E9: Deutsch oder Englisch	A9: andere Sprache als Deutsch oder Englisch
Dublette	E10: Publikation mit Zusatzinformation	A10: Publikation ohne Zusatzinformation
Studienstatus	E11: Abgeschlossene Studien für die Ergebnisse vorliegen	A11: Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen

Es erfolgte keine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Bei Bulevirtid handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens; der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden.

Um einen vollständigen Studienpool zu gewährleisten, wurde trotz des Orphan Drug Status eine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt. Die Suche beschränkte sich auf publizierte Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und erfolgte am 03.06.2020. Gesucht wurde in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE über die Oberfläche Ovid, sowie in der Cochrane-Library. Die Kriterien für den Einschluss von Studien sind in Abschnitt 4.2.2 dargestellt.

Die verwendeten Suchstrategien und Suchbegriffe sind in Anhang 4-A detailliert beschrieben und dokumentiert. Für die Suche werden Synonyme des zu bewertenden Arzneimittels Bulevirtid in Kombination von Freitext und Begriffen der Medical Subject Headings (MeSH) verwendet. Es wurden keine Jahreseinschränkungen vorgenommen.

Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien sind in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (RCT) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet.[13] Die Suchstrategie in den Cochrane-Datenbanken weist hinsichtlich des Studientyps keine Einschränkung auf. Es wurden zudem keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen. Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben. Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern /

Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und – ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Neben der systematischen Suche in medizinischen Datenbanken wurde auch eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern durchgeführt. Das Ziel dieser Suche ist die Identifikation aller klinischen Studien mit Bulevirtid, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden können.

Die Suche in den Registern gilt der Identifizierung aller abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien.

Die Suche wurde in den oben angeführten Studienregistern clinicaltrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Plattform (WHO ICTRP), EU Clinical Trials Registry (EU-CTR), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund durchgeführt. Die detaillierte Suchstrategie ist für jedes Studienregister im Anhang 4-B getrennt dargestellt. Die Suche wurde am 02.06.2020 durchgeführt; es wurden keine generellen Einschränkungen bei den genannten Recherchen vorgenommen.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Beschlüsse des G-BA zum patientenrelevanten Nutzen von Arzneimitteln sind in den Anlagen I-XII der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) aufgeführt. Folgende Anlagen wurden nicht betrachtet, da sie keine Beschlüsse zu patientenrelevantem Nutzen von Arzneimitteln oder nicht-medikamentösen Therapieverfahren enthalten:

- Anlage I: Diese Anlage enthält eine Übersicht. Es besteht keine Relevanz für die Fragestellung.
- Anlage II: In dieser Anlage sind Lifestyle-Arzneimittel gelistet. Es besteht keine Relevanz für die Fragestellung.
- Anlage III: In dieser Anlage sind diverse Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse gelistet. Es besteht keine Relevanz für die Fragestellung.
- Anlage IX: In dieser Anlage ist das Verfahren zur Bildung von Festbetragsgruppen gelistet. Es besteht keine Relevanz für die Fragestellung.
- Anlage X: In dieser Anlage sind Aktualisierungen von Vergleichsgrößen für die Berechnung von Festbeträgen gelistet.
- Anlage XI: Die Anlage zum Zweitmeinungsverfahren ist seit dem Inkrafttreten des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) am 01.01.2011 nicht mehr gültig.

Die folgenden verbliebenen Anlagen der AM-RL wurden bezüglich ihrer Relevanz von der G-BA Homepage (www.g-ba.de) am 04.06.2020 heruntergeladen und auf Beschlüsse zu den in der relevanten Indikation zugelassenen Arzneimitteln (s. Kriterium 1) bzw. nicht-medikamentösen Verfahren (s. Kriterium 2) überprüft.

- Anlage IV: In dieser Anlage sind Therapiehinweise gelistet.
- Anlage V: In dieser Anlage sind verordnungsfähige Medizinprodukte gelistet.
- Anlage VI: In dieser Anlage sind Medikamente für den Off-Label-Use gelistet.
- Anlage VII: In dieser Anlage ist die Austauschbarkeit von Darreichungsformen innerhalb von Wirkstoffen gelistet.
- Anlage VIII: In dieser Anlage sind Hinweise zu Analogpräparaten gelistet.
- Anlage XII: In dieser Anlage sind die Nutzenbewertungen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gelistet.

Darüber hinaus wurde am 04.06.2020 eine Handrecherche auf der Homepage des G-BA (www.g-ba.de) mit den Begriffen „Hepatitis D“ bzw. „HDV“ durchgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die in der bibliographischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierten Studien für Bulevirtid wurden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Titel und Abstract unabhängig von zwei Personen selektiert. Es folgte eine Selektion anhand des Volltextes. Diskrepanzen bei der Selektion wurden durch Diskussion aufgelöst. Die selektierten Studien wurden mit dem schon bekannten Studienpool des pharmazeutischen Unternehmers abgeglichen und mit neuen, für die jeweiligen Fragestellungen relevanten Studien in einem Studienpool zusammengeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Beurteilung des Verzerrungspotentials wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Ergaben sich bei den Bewertungen der beiden Reviewer Unterschiede, so wurden diese Diskrepanzen durch Diskussion aufgelöst. Das Verzerrungspotential der Ergebnisse wurde für jede eingeschlossene Studie beurteilt und dabei wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte gemäß den Vorgaben von G-BA und IQWiG systematisch beurteilt. Als Datenbasis dienten die zur Verfügung stehenden Informationen aus den vollständigen Studienberichten und sofern vorhanden aus Publikationen. Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien wurden tabellarisch zusammengefasst (Anhang 4-F).

Für die Beurteilung eines Endpunktes wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend auf Studienebene anhand der oben im grauen Kasten aufgeführten Kriterien entweder als *hoch* oder *niedrig* eingestuft. Falls diese bereits als *hoch* eingestuft wurde, wurde

das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ebenfalls als hoch klassifiziert. Ansonsten wurden die im grauen Kasten unter B aufgeführten endpunktübergreifenden Kriterien berücksichtigt.

Eine Klassifizierung des Verzerrungspotenzials als *hoch* für einen Endpunkt führte nicht zum Ausschluss dieses Endpunkts aus der Nutzenbewertung, sondern beeinflusste generell nur die Sicherheit bzw. Fehlerhaftigkeit einer Aussage bzw. seiner daraus resultierenden Schlussfolgerungen. In diesem Fall wurden dann Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Klassifizierung dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Das Verzerrungspotenzial wurde als *niedrig* eingestuft, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer relevanten Verzerrung wird verstanden, wenn sich die Ergebnisse bei Behebung der Verzerrung in ihrer Grundaussage verändern.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F. Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgte ausschließlich für RCT.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte anhand der oben beschriebenen Methodik.

Die Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien erfolgte separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Es wurden dazu die folgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte systematisch extrahiert (siehe Anhang 4-F):

- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene
 - Erzeugung der Randomisierungssequenz
 - Verdeckung der Gruppenzuteilung
 - Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
 - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
 - Sonstige Aspekte
- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene
 - Verblindung der Endpunkterheber
 - Umsetzung des ITT-Prinzips
 - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
 - Sonstige Aspekte

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Darstellung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien MYR 201, MYR 202 und MYR 203 wird anhand der Items 1 bis 15 des TREND-Statements [14] vorgenommen, mit Beschreibung des Patientenflusses gemäß Item 12 des TREND-Statements.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Die vorliegenden Studien

Es lagen drei RCTs vor, die Studien MYR 201, MYR 202 und MYR 203. In den Studien MYR 201 und MYR 203 wurde Bulevirtid in der zugelassenen Dosis von 2 mg / Tag mit und ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α gegen BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α verglichen. In diesen Studien war die Begleittherapie zur Behandlung der unterliegenden Hepatitis-B-Infektion gemäß den derzeitigen Hepatitis-B-Behandlungsrichtlinien frei wählbar. Die Behandlungsgruppen mit Bulevirtid in nicht zugelassenen Dosierungen werden in diesem Dossier nicht dargestellt, da sie nicht der Zulassung entsprechen.

In der Studie MYR 202 wurde Bulevirtid in der zugelassenen Dosis von 2 mg / Tag gegen Best Supportive Care (BSC) verglichen. In dieser Studie war die Begleittherapie zur Behandlung der unterliegenden Hepatitis-B-Infektion mit Tenofovir fest vorgegeben. Die Behandlungsgruppen mit Bulevirtid in nicht zugelassenen Dosierungen werden in diesem Dossier nicht dargestellt, da sie nicht der Zulassung entsprechen.

Zu Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Bulevirtid (Handelsname: HEPCLUDEX[®]) für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion und kompensierter Lebererkrankung wurden zwei multizentrische, randomisierte Phase-2 -studien, die Studie MYR 202 mit HBV-Begleittherapie Tenofovir und die Studie MYR 203 mit und ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe herangezogen.

Die Ergebnisse der monozentrischen Phase-1b/2a-Studie MYR 201 [HDV] mit n=8 Patienten je Gruppe werden im Dossier für alle Endpunkte ergänzend dargestellt. Basierend auf der Anlage als Substudie der Hepatitis-B-Studie MYR 201 per Amendment und unter Berücksichtigung des Verzerrungspotential aufgrund des monozentrischen Designs und der geringen Fallzahl wird die Studie MYR 201 jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Auch in eine Meta-Analyse mit der Studie MYR 203 kann die Studie MYR 201 nicht aufgenommen werden, da sich die Populationen bezüglich der Baseline Charakteristika unterscheiden und die Modelle auf Grund der geringen Fallzahl in der Studie

MYR 201 keine belastbaren Ergebnisse liefern. Daher wurde auch im Zulassungsverfahren von Bulevirtid die Studie MYR 201 [HDV] als ergänzend bewertet.

Patientencharakteristika

Die folgenden Patientencharakteristika zu Studienbeginn wurden in mindestens einer der Studien MYR 201, MYR 202 und MYR 203 erhoben und berichtet und werden im Dossier dargestellt:

- Alter in Jahren (Mittelwert und Standardabweichung (SD), Median, Quartile: Q1 und Q3, Minimum und Maximum)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Ethnische Zugehörigkeit (Kaukasisch/Weiß, andere)
- Körpergröße in cm (Mittelwert mit SD, Median, Q1 und Q3, Minimum und Maximum)
- Körpergewicht in kg (Mittelwert mit SD, Median, Q1 und Q3, Minimum und Maximum)
- Body-Mass-Index (BMI) in kg/m^2 (Mittelwert mit SD, Median, Q1 und Q3, Minimum und Maximum)
- BMI-Kategorien ($< 30 \text{ kg/m}^2$, $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)
- Alkoholatemtest (Negativ, Positiv)
- Alkoholabhängigkeit (Trinker, Ex-Trinker, Nicht-Trinker)
- Drogenmissbrauch (Aktuell Konsument, Ex-Konsument, Nicht-Konsument)
- Nikotinkonsum (Aktuell Konsument, Ex-Konsument, Nicht-Konsument)

Endpunkte

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in den relevanten Studien erhoben und berichtet und werden im Dossier dargestellt:

- Mortalität: Gesamtüberleben (UE mit Todesfolge)
- Morbidität:
 - Virologisches Ansprechen in Bezug auf Hepatitis Delta

- HDV-RNA-Ansprechen
- HDV-RNA-Änderung gegenüber Baseline
- HDV-RNA-Negativierung
- Virologisches und biochemisches Ansprechen
 - HDV-RNA-Ansprechen und ALT-Normalisierung
- Biochemisches Ansprechen
 - ALT-Normalisierung
 - ALT-Änderung gegenüber Baseline
- Morbidität: Fibrose
 - Fibrose, Änderung gegenüber Baseline
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Keine Daten verfügbar
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - UE (jegliche UE, schwerwiegende UE, schwere UE, Therapieabbruch wegen UE)
 - UE nach MedDRA-SOC, mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe
 - UE nach MedDRA-PT, mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe
 - Schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC, mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe
 - Schwerwiegende UE nach MedDRA-PT, mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe
 - Schwere UE nach MedDRA-SOC, mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe
 - Schwere UE nach MedDRA-PT, mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe
 - Therapieabbruch wegen UE nach MedDRA-SOC
 - Therapieabbruch wegen UE nach MedDRA-PT

- UE von besonderem Interesse (Reaktionen an der Injektionsstelle)

Patientenrelevanz der Endpunkte

Die Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA definiert den patientenrelevanten Effekt als „Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität“ (§ 3 Abs. 1 VerfO).

Mortalität: Gesamtüberleben (UE mit Todesfolge)

Operationalisierung: Die Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE) als UE mit Todesfolge erhoben. Alle UE wurden als „treatment-emergent adverse events“ (TEAE) erfasst, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten. In den Studien traten keine UE mit Todesfolge auf, sodass keine Darstellung des Zusatznutzens in der Endpunktdimension „Mortalität“ möglich ist.

Patientenrelevanz: Es ist unbestritten, dass das Überleben eines Patienten von unmittelbarer Relevanz für den Patienten ist.

Morbidität: Virologisches Ansprechen in Bezug auf Hepatitis Delta

Operationalisierung: Das virologische Ansprechen wurde auf verschiedene Arten erhoben und analysiert:

1. HDV-RNA-Ansprechen: Die HDV-RNA wurde in venösen Blutproben mittels quantitativer Polymerase Kettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR) bestimmt. Das HDV-RNA-Ansprechen wurde definiert als HDV-RNA-Negativierung oder eine relevante Verringerung zu bestimmten Zeitpunkten nach Behandlungsbeginn jeweils gegenüber Baseline. Im Einzelnen:
 - Studie MYR 202 (Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir): HDV-RNA-Negativierung oder Verringerung um $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL zu Woche 24 gegenüber Baseline
 - Studie MYR 203 (Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α): Das HDV-RNA-Ansprechen wurde definiert als HDV-RNA unter der Nachweisgrenze von < 10 IU/mL zu Woche 24, 48 und 72; das adjustierte HDV-RNA-Ansprechen wurde definiert als Verringerung der HDV-RNA um $> 2 \log_{10}$ IU/mL oder HDV-RNA-Negativierung zu Woche 24, 48 und 72 gegenüber Baseline.

- Ergänzend: Studie MYR 201 (Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α): Das HDV-RNA-Ansprechen wurde definiert als HDV-RNA unter der Nachweisgrenze von < 14 Kopien/mL zu Woche 12 und 24. Das adjustierte HDV-RNA-Ansprechen wurde definiert als anhaltende Verringerung der HDV-RNA um mehr als $1 \log_{10}$ IU/mL gegenüber Baseline oder HDV-RNA-Negativierung. Die Benennung weicht im CSR ab und wurde für das Dossier aus Konsistenzgründen an die Nomenklatur in Studie MYR 203 (siehe unten) angepasst.
2. Virologisches und biochemisches Ansprechen (HDV-RNA-Ansprechen und ALT-Normalisierung): Für diesen kombinierten Endpunkt wurden sowohl das HDV-RNA-Ansprechen (siehe 1) als auch das Erreichen eines normalen ALT-Werts herangezogen. Die ALT-Normalisierung wurde hierbei definiert als ALT-Wert ≤ 31 U/L für Patientinnen und ≤ 41 U/L für Patienten. Der Endpunkt wurde zu Woche 24 und Woche 48 (Studie MYR 202, Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir) bzw. zu Woche 24, 48 und 72 (Studie MYR 203, Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α) erhoben. Dieser Endpunkt wurde in der ergänzend dargestellten Studie MYR 201 [HDV] nicht erhoben.
 3. HDV-RNA-Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt bzw. MMRM): Die HDV-RNA wurde in venösen Blutproben mittels quantitativer PCR erhoben. Die Analyse der Änderung des Wertes für HDV-RNA im Zeitverlauf erfolgte anhand der Kleinste-Quadrate-Mittelwerte (Least-Squares Mean, LS-MW) durch Bestimmung der Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) und der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges' g, jeweils mittels ANCOVA zu jedem verfügbaren Zeitpunkt und MMRM zu Woche 24 und 48 (Studie MYR 202, Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir) bzw. zu Woche 24, 48 und 72 (Studie MYR 203, Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α) und ergänzend zu Woche 12 und 24 (Studie MYR 201 [HDV], Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α).

Patientenrelevanz: Die möglichst vollständige und dauerhafte Senkung der Viruslast stellt generell ein Hauptziel einer antiviralen Therapie dar – dies gilt auch für Hepatitis Delta, eine Erkrankung mit zumeist schwerem chronischem Verlauf. Bei viralen Erkrankungen geht eine hohe Viruslast typischerweise mit einer erhöhten Infektiosität, dem Fortschreiten der Erkrankung und der Entwicklung von Langzeitkomplikationen einher, bei Hepatitis Delta sind dies insbesondere Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom.[4-6] Bei Patienten mit Hepatitis Delta wurde im Zusammenhang mit pegyliertem Interferon ermittelt, dass die Nicht-Detektierbarkeit der HDV-RNA zu Woche 24 nach Absetzen der beste prädiktive Marker für ein Langzeitansprechen auf eine Therapie ist.[7] Eine dauerhafte Suppression der Viruslast bedeutet daher einen direkt patientenrelevanten Therapieeffekt. Entsprechend war in den Studien MYR 202 und MYR 203 das virologische Ansprechen (HDV-RNA) zu Woche 24 bzw. Woche 72 der primäre Wirksamkeitsendpunkt. Quantitative PCR stellt dabei die sensitivste Messmethode dar.[8]

Aufgrund der großen Bedeutung der Viruslast bei viralen Infektionserkrankungen, insbesondere chronischen Erkrankungen, hat der G-BA in den bisherigen Nutzenbewertungsverfahren in den Anwendungsgebieten HIV- und HCV-Infektion den Endpunkt „virologisches Ansprechen“ regelhaft als patientenrelevanten Endpunkt oder als Surrogat dafür anerkannt. Im Nutzenbewertungsverfahren zu Tenofovirafenamid im Anwendungsgebiet HBV-Infektion hat der G-BA den Endpunkt „virologisches Ansprechen“ im Beschluss ergänzend dargestellt, da das virologische Ansprechen für die Beurteilung des klinischen Verlaufs bedeutsam ist.[15]

Ergänzende Endpunkte

1. HBV-DNA-Ansprechen: Die HBV-DNA wurde in Blutproben mittels quantitativer PCR bestimmt. Das HBV-DNA-Ansprechen wurde definiert als Erreichen eines Wertes unter der Nachweisgrenze zu Woche 24 (Studie MYR 202, Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir) bzw. zu Woche 24, 48 und 72 (Studie MYR 203, Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α), jeweils gegenüber Baseline. In der ergänzend dargestellten Studie MYR 201 [HDV] wurde das Ansprechen definiert als Erreichen eines Wertes unter der Nachweisgrenze oder Reduktion um $> 1 \log_{10}$ IU/mL zu Woche 12 und 24 (Studie MYR 201 [HDV], Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α).
2. HBV-DNA-Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt bzw. MMRM): Die HBV-DNA wurde in venösen Blutproben mittels quantitativer PCR bestimmt. Die Analyse der Änderung des Wertes für HBV-DNA erfolgte anhand des LS-MW der \log_{10} -transformierten Daten durch Bestimmung des LS-MWD und der SMD nach Hedges' g, jeweils mittels ANCOVA zu jedem verfügbaren Zeitpunkt und MMRM zu Woche 24 und 48 (Studie MYR 202, Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir) bzw. zu Woche 24, 48 und 72 (Studie MYR 203, Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α) sowie ergänzend zu Woche 12 und 24 (Studie MYR 201 [HDV], Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α).
3. HBsAg-Ansprechen: HBsAg wurde in venösen Blutproben mittels eines quantitativen Immunassays (ELISA) bestimmt. Als HBsAg-Ansprechen galt dabei der Verlust von HBsAg oder eine Reduktion von HBsAg um $> 1 \log_{10}$ IU/mL (Studien MYR 202 und MYR 203) bzw. um mindestens $0,5 \log_{10}$ IU/mL (Studie MYR 201 [HDV]) zu bestimmten Zeitpunkten gegenüber Baseline (Studie MYR 202, Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir: Wochen 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 36 und 48; Studie MYR 203, Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α : Wochen 24, 48 und 72; ergänzend: Studie MYR 201, Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α : Wochen 12 und 24).
4. HBsAg-Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt und MMRM): HBsAg wurde in venösen Blutproben mittels eines quantitativen Immunassays (ELISA) bestimmt. Die Analyse der HBsAg-Änderung im Zeitverlauf erfolgte anhand des LS-MW durch Bestimmung der LS-MWD und SMD nach Hedges' g, jeweils

mittels ANCOVA zu jedem verfügbaren Zeitpunkt und MMRM zu Woche 24 und 48 (Studie MYR 202, Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir) bzw. zu Woche 48 und 72 (Studie MYR 203, Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α) sowie ergänzend zu Woche 12 und 24 (Studie MYR 201 [HDV], Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α).

5. HBsAg-Negativierung mit/ohne Detektion von HBsAg-Antikörpern: Dieser Endpunkt wurde nur in der Studie MYR 203 (Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α) erhoben. HBsAg wurde in venösen Blutproben mittels eines quantitativen Immunassays (ELISA) bestimmt. Desweiteren wurde die An- oder Abwesenheit von Antikörpern gegen HBsAg im Rahmen der serologischen Untersuchungen mittels ELISA erfasst. Dabei wurde zu Woche 48 und Woche 72 der Anteil der Patienten mit Verlust von HBsAg (HBsAg-Negativierung) erhoben, differenziert, je nachdem, ob eine Serokonversion erfolgt war oder nicht (Detektion von HBsAg-Antikörpern).

Eine HDV-Infektion tritt stets vor dem Hintergrund einer HBV-Infektion auf, da HBV als Helfervirus für HDV fungiert: Das HBV-Hüllprotein HBsAg ist auch das Hüllprotein für HDV, weswegen eine produktive Vermehrung von HDV nur in Zellen möglich ist, die auch mit HBV infiziert sind. Deshalb ergänzt die Bestimmung des HBV-Erbguts (HBV-DNA) die Messung der HDV-Viruslast (HDV-RNA), um bei Hepatitis-Delta-Patienten das virologische Ansprechen auf eine Behandlung zu beurteilen.[8] Die Messung der HBV ist zusammen mit der Messung der HBsAg als Marker der Replikation wichtig, da eine Abnahme der Marker die Replikation und damit die Verbreitungsgrundlage für HDV nimmt.

Morbidität: Biochemisches Ansprechen (ALT)

Operationalisierung:

1. ALT-Normalisierung: ALT-Werte wurden im Rahmen der Labor-Blutuntersuchungen bestimmt. Als normaler ALT-Wert wurde dabei ein Wert von ≤ 31 U/L bei Frauen und ≤ 41 U/L bei Männern eingestuft. Analysiert wurde der Anteil der Patienten mit Ausbildung eines normalen ALT-Werts zu Woche 12 und 24 (Studie MYR 201 [HDV], Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α), zu Woche 24 (Studie MYR 202, Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir) bzw. zu Woche 24, 48 und 72 (Studie MYR 203, Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α).
2. ALT-Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt und MMRM): ALT-Werte wurden im Rahmen der Labor-Blutuntersuchungen bestimmt. Die Analyse der ALT-Änderung im Zeitverlauf erfolgte anhand des LS-MW durch Bestimmung der LS-MWD und SMD nach Hedges' g, jeweils mittels ANCOVA zu jedem verfügbaren Zeitpunkt und MMRM zu Woche 12 und 24 (Studie MYR 201 [HDV], Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α), zu Woche 24 und 48 (Studie MYR 202, Kontrollgruppe BSC

mit HBV-Begleittherapie Tenofovir) bzw. zu Woche 24, 48 und 72 (Studie MYR 203, Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α).

Patientenrelevanz: Ein erhöhter Wert des Leberenzym ALT zeigt eine Entzündung oder Verletzung von Leberzellen und damit eine klinische Hepatitis an, deren Ausmaß mit Langzeitkomplikationen wie Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom korreliert.[6] Daher bedeuten erhöhte ALT-Spiegel bei HDV-Infizierten ein erhöhtes Risiko und damit einen besonderen Therapiebedarf; entsprechend kommt der Überwachung der ALT-Werte eine hohe Relevanz für die Beurteilung des klinischen Verlaufs zu.[5, 8] Eine Normalisierung der ALT-Werte spricht dabei für eine klinisch relevante Verbesserung der Morbidität und ist daher als patientenrelevant einzustufen.

Morbidität: Fibrose

Fibrose-Marker: Die folgenden histologischen Marker für Fibrose wurden in den Studien MYR 202 (Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir) und MYR 203 (Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α) anhand von Leberbiopsien erhoben:

- 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.[9]
- 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.[10]
- 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.[11]
- Metavir-Aktivitätsgrad – Einstufung der Fibrotisierungsaktivität auf einer Skala von 0 (keine Aktivität) bis 3 (schwere Aktivität).[11]
- 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.[10]

Die Fibrose wurde zum einen anhand der in Punkt 2 aufgeführten histologischen Fibrose-Marker beurteilt.

Die Fibrose-Marker wurden zu Baseline und zu Woche 72 erhoben. Die Analyse der Änderung im Zeitverlauf erfolgte anhand der LS-MW durch Bestimmung der LS-MWD und SMD nach Hedges' g mittels ANCOVA zu jedem verfügbaren Zeitpunkt.

Patientenrelevanz: Hepatitis Delta tritt stets zusammen mit Hepatitis-B auf und verläuft meist chronisch, mit häufig schwer verlaufender Lebererkrankung und erhöhter Wahrscheinlichkeit für das Auftreten schwerer Langzeitkomplikationen wie Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom.[4-6, 8] Die Leberzirrhose bildet sich dabei durch fortschreitende Inflammation mit eingehender Fibrosierung des Gewebes aus. Die Leberfibrose ist somit ein wesentlicher Faktor der krankheitsbedingten Morbidität bei chronischer Hepatitis Delta und entsprechend als unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt einzustufen.

Die Erhebung des patientenrelevanten Endpunkts „Fibrose“ wurde mittels histologischer Bewertung von Leberbiopsien vorgenommen. Diese Methoden sind etabliert und gebräuchlich, um den Fibrosestatus/-grad der Leber zu beurteilen. Die Ergebnisse haben bei Virushepatitiden einen hohen prognostischen Wert bezüglich des klinischen Verlaufs der Lebererkrankung, der Notwendigkeit einer Lebertransplantation und des Todes durch Lebererkrankung.[8, 16-19] Die Methoden wurden zwar nicht spezifisch für Hepatitis-Delta-induzierte Leberfibrose entwickelt und validiert, die Übertragbarkeit auf das Anwendungsgebiet Hepatitis Delta ist jedoch dadurch gegeben, dass hinsichtlich Pathophysiologie und Histologie der Leberfibrose keine wesentlichen Unterschiede zwischen chronischer Hepatitis Delta und anderen Virushepatitiden bestehen.[12] Im Rahmen der Beratung zu Bulevirtid (EUnetHTA-Verfahren) wurde „Fibrose“ explizit vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt aufgeführt.[20]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Keine Daten verfügbar.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Operationalisierung:

1. UE (jegliche UE, schwerwiegende UE, schwere UE, Therapieabbruch wegen UE)
2. UE nach MedDRA-SOC, mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe
3. UE nach MedDRA-PT, mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe
4. Schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC, mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe
5. Schwerwiegende UE nach MedDRA-PT, mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe
6. Schwere UE nach MedDRA-SOC, mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe

7. Schwere UE nach MedDRA-PT, mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe
8. Therapieabbruch wegen UE nach MedDRA-SOC
9. Therapieabbruch wegen UE nach MedDRA-PT
10. UE von besonderem Interesse (Reaktionen an der Injektionsstelle)

Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des medizinischen Wörterbuchs für regulatorische Aktivitäten (MedDRA), Version 18.1 (Studie MYR 201 [HDV], nur ergänzend), 21.0 (Studie MYR 202) bzw. 21.1 (MYR 203). Alle UE, SUE, schweren UE und UE von besonderem Interesse wurden als „treatment-emergent adverse events“ (TEAE) erfasst, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten. Der Schweregrad der UE wurde gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 eingestuft.

Patientenrelevanz: UE werden grundsätzlich als patientenrelevant betrachtet, da sie gemäß IQWiG-Methodenpapier „ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ sind.[3]

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurden keine Meta-Analysen zu Bulevirtid durchgeführt und dargestellt.

Mit der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir liegt nur eine Studie vor (MYR 202), sodass keine Meta-Analyse möglich ist.

Mit der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α liegen zwei Studien vor (MYR 201 [HDV] und MYR 203). Diese beiden Studien lassen sich allerdings nicht zu einer interpretierbaren Meta-Analyse zusammenfassen. Mehrere Gründe sprechen dagegen: Methodisch sind die statistischen Modelle der Meta-Analyse wegen der sehr kleinen Stichprobengröße der Studie MYR 201 mit je acht Patienten pro Behandlungsarm zu klein, so dass zu erwarten ist, dass in vielen Analysen keine Konvergenz der Modelle erreicht wird.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Die Ergebnisse der monozentrischen Phase-1b/2a-Studie MYR 201 [HDV] mit n=8 Patienten je Gruppe werden im Dossier für alle Endpunkte ergänzend dargestellt. Basierend auf der Anlage als Substudie der Hepatitis-B-Studie MYR 201 per Amendment und unter Berücksichtigung des Verzerrungspotential, unterschiedlicher Endpunktdefinitionen und geringer Fallzahl wird die Studie MYR 201 jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Eine Meta-Analyse der Studien MYR 202 und MYR 203 ist nicht möglich, da die Studienpopulationen bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien deutlich voneinander abweichen und somit keine hinreichende Ähnlichkeit der Studien vorliegt. So wurden in der Studie MYR 203 Patienten nur dann eingeschlossen, wenn sie keine Unverträglichkeit oder Überempfindlichkeit gegenüber Alpha-Interferonen hatten. In der Studie MYR 202 dagegen waren zum einen Patienten mit Leberzirrhose (ca. 50% der Patienten) eingeschlossen, zum anderen Patienten ohne Leberzirrhose (ca. 50% der Patienten), bei denen eine vorherige Interferonbehandlung versagte oder für die nach Meinung des Prüfarztes eine solche Behandlung kontraindiziert war.

Daher wird im vorliegenden Dossier auf Meta-Analysen verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Gemäß den Vorgaben des G-BA müssen für ein Orphan Drug in Modul 4 nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 ausgefüllt werden.[21] Sensitivitätsgruppen wurden nicht durchgeführt und dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte

Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Gemäß den Vorgaben des G-BA müssen für ein Orphan Drug in Modul 4 nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 ausgefüllt werden.[21] Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt und dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner

Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). [22-25] Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt und dargestellt. Zur Darstellung des Zusatznutzens von Bulevirtid werden die RCTs MYR 201 (Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α), MYR 202 (Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir) und MYR 203 (Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α) herangezogen.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
MYR 201 (HBV)	ja	ja	abgeschlossen	2 Jahre	1. Bulevirtid 0,5 mg 12 Wochen 2. Bulevirtid 1 mg 12 Wochen 3. Bulevirtid 2 mg 12 Wochen 4. Entecavir 0,5 mg 24 Wochen 5. Bulevirtid 5 mg 12 Wochen 6. Bulevirtid 10 mg 24 Wochen
MYR 201 [HDV]	ja	ja	abgeschlossen	2 Jahre	1. Bulevirtid 2 mg 24 Wochen, PegIFN α 48 Wochen 2. Bulevirtid 2 mg + PegIFN α 24 Wochen, PegIFN α 24 Wochen 3. PegIFN α 48 Wochen
MYR 202	ja	ja	abgeschlossen	2 Jahre	1. Bulevirtid 2 mg + Tenofovir 2. Bulevirtid 5 mg + Tenofovir 3. Bulevirtid 10 mg + Tenofovir 4. Tenofovir
MYR 203 (Gruppen A – D)	ja	ja	abgeschlossen	2 Jahre	A. BSC mit PegIFN α B. Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α C. Bulevirtid 5 mg mit PegIFN α D. Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α
MYR 203 Erweiterung (Gruppen E – F)	ja	ja	laufend	2 Jahre	E. Bulevirtid 10 mg mit PegIFN α F. Bulevirtid 5 mg b.i.b (5 mg zweimal täglich) mit PegIFN α
MYR 204	nein (geplant)	ja	laufend	96 Wochen	1. PegIFN α 2. Bulevirtid 2 mg + PegIFN α 48 Wochen, dann 2 mg Bulevirtid 3. Bulevirtid 10 mg +

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					PegIFN α 48 Wochen, dann 10 mg Bulevirtid 4. Bulevirtid 10 mg ohne PegIFN α
MYR 301	nein (geplant)	ja	laufend	144 Wochen	1. Beobachtung 48 Wochen, dann Bulevirtid 10 mg 3. Bulevirtid 2 mg 4. Bulevirtid 10 mg

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-4 geben den Stand zum 02.06.2020 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-4 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MYR 201 (HBV)	A2: Keine chronische Hepatitis-Delta-Infektion (CHD)
MYR 203 Erweiterung	A11: Studie noch nicht abgeschlossen, A5: Keine Dosierung nach Fachinformation
MYR 204	A11: Studie noch nicht abgeschlossen
MYR 301	A11: Studie noch nicht abgeschlossen

Die Ergebnisse der monozentrischen Phase-1b/2a-Studie MYR 201 [HDV] mit n=8 Patienten je Gruppe werden im Dossier für alle Endpunkte ergänzend dargestellt. Basierend auf der Anlage als Substudie der Hepatitis-B-Studie MYR 201 per Amendment und unter Berücksichtigung des Verzerrungspotential aufgrund des monozentrischen Designs und der geringen Fallzahl wird die Studie MYR 201 jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Auch in eine Meta-Analyse mit der Studie MYR 203 kann die Studie MYR 201 nicht aufgenommen werden, da sich die Populationen bezüglich der Baseline Charakteristika unterscheiden und die Modelle auf Grund

der geringen Fallzahl in der Studie MYR 201 keine belastbaren Ergebnisse liefern. Daher wurde auch im Zulassungsverfahren von Bulevirtid die Studie MYR 201 [HDV] als ergänzend bewertet.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Die umfassende bibliographische Literaturrecherche vom 03.06.2020 nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem Wirkstoff „Hepcludex“ (bzw. auch „Myrcludex“ oder „Bulevirtide“) erzielte insgesamt 30 Treffer (siehe Abbildung unten). Nach Ausschluss der Duplikate (n=8) wurden die verbleibenden 22 Publikationen auf Grundlage des Titels und Abstracts nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien gesichtet. Die Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz selektiert. Für die verbleibenden 2 Publikationen, deren Titel und Abstract die Einschlusskriterien erfüllen, wurden im Anschluss die Volltexte hinsichtlich dieser Kriterien überprüft. Im Ergebnis entsprach 1 nicht den gesetzten Anforderungen und wurde begründet ausgeschlossen (siehe auch Anhang 4-C). Somit ergab die bibliographische Literaturrecherche eine für die Indikation chronische Hepatitis-Delta-Infektion (CHD) relevante Publikation.

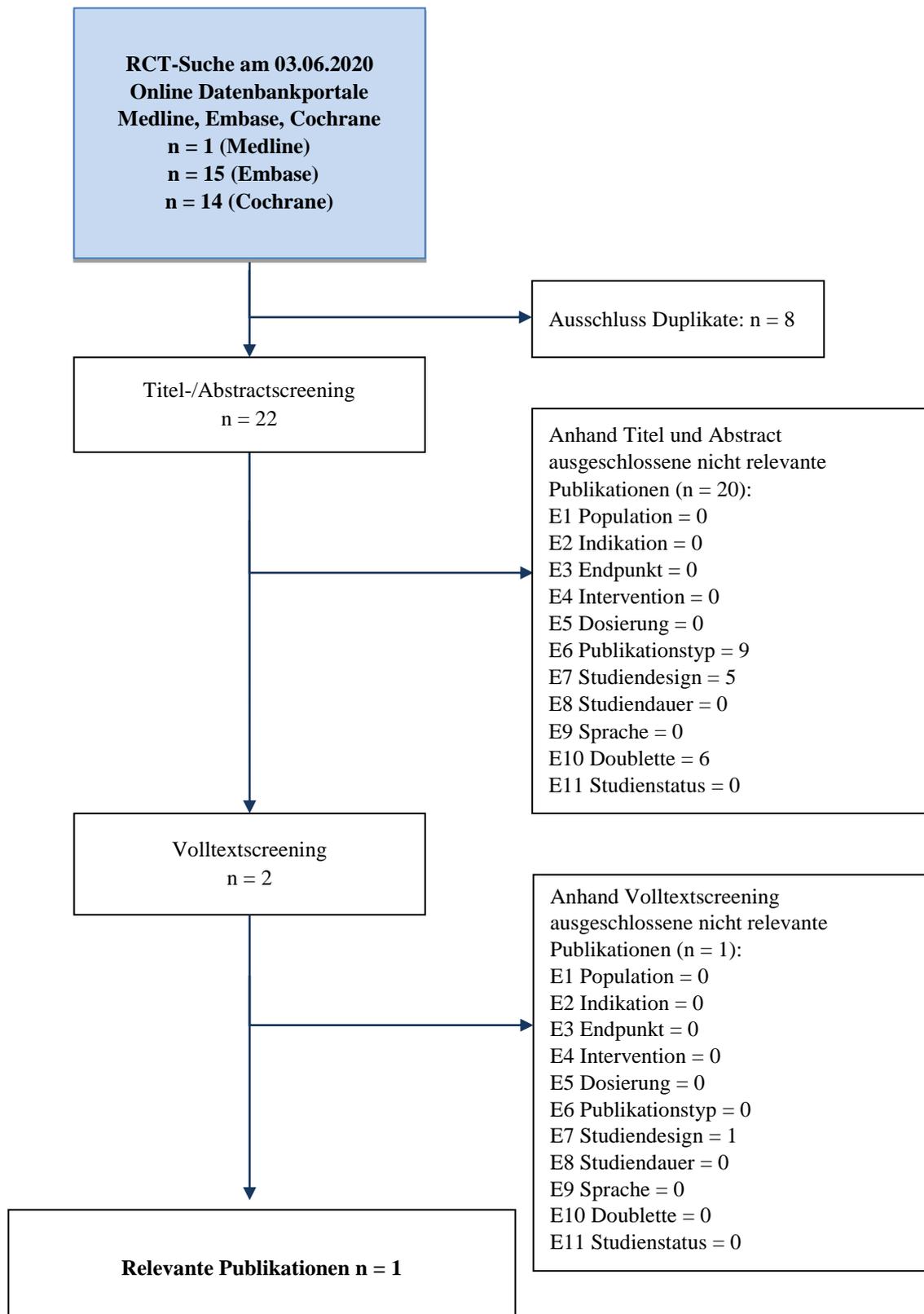


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
MYR 201 [HDV]	clinicaltrials.gov [26] Studienergebnisse [27] WHO ICTRP [28]	ja	ja	abgeschlossen
MYR 202	clinicaltrials.gov [29] Studienergebnisse [30] WHO ICTRP [31]	ja	nein	abgeschlossen
MYR 203 (Gruppen A – D)	clinicaltrials.gov [32] WHO ICTRP [33]	ja	nein	abgeschlossen
MYR 204	clinicaltrials.gov [34] EU Clinical Trials Register [35] WHO ICTRP [36, 37]	ja	nein	laufend
MYR 301	clinicaltrials.gov [38] EU Clinical Trials Register [39] PharmNet.Bund [40] WHO ICTRP [41, 42]	ja	nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-6 geben den Stand zum 03.06.2020 wieder.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Es wurden keine relevanten G-BA-Verfahren bzw. Beschlüsse/Richtlinien/Abschlussberichte/Studien für das geplante Anwendungsgebiet identifiziert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-7 geben den Stand zum 04.06.2020 wieder.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
MYR 201 [HDV]*	ja	ja	nein	ja [43]	ja [26, 28], Studien-ergebnisse [27]	ja [44]
MYR 202	ja	ja	nein	ja [45]	ja [29, 31], Studien-ergebnisse [30]	nein
MYR 203	ja	ja	nein	ja [46]	ja [32, 33]	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. * Studie wird ergänzend einbezogen						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MYR 202	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase 2	Männliche und weibliche Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren mit chronischer Hepatitis Delta (ICD-10: B 18.0)	Gruppe A: Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir (n = 28); Gruppe B*: Bulevirtid 5 mg mit Tenofovir (n = 32); Gruppe C*: Bulevirtid 10 mg mit Tenofovir (n = 30); Gruppe D: BSC mit Tenofovir (n = 30)	Screening-Zeitraum bis zu 28 Tage für Patienten mit Nukleotid- /Nukleosid-Analoga- Behandlung für mindestens 12 Wochen vor dem Einschluss Screening-Zeitraum bis zu 112 Tage für Patienten, die eine Vorbehandlung mit Tenofovir benötigten; davon Tenofovir- Vorbehandlungszeit- raum bis zu 84 Tage Behandlungszeitraum 24 Wochen Follow-up-Zeitraum mit Tenofovir- Behandlung 24 Wochen	Europa (Russland, Deutschland) 2/2016 – 1/2018	Primärer Endpunkt: Anteil der Patienten mit virologischem Ansprechen (HDV- RNA) nach 24 Wochen Behandlung Sekundäre Endpunkte: Anteil der Patienten mit anhaltendem virologischem Ansprechen (HDV- RNA) bis 24 Wochen nach Behandlung, Anteil Patienten mit virologischem und biochemischem Ansprechen (HDV- RNA-Ansprechen und ALT-Normali- sierung) zu Woche 24 und 48, Änderung der ALT- Werte zu Woche 24 und Woche 48 gegenüber Baseline, Fibrose-Marker Verbesserung/

						Verschlechterung zu Woche 24, Änderung Alpha-2-Makroglobuline zu Woche 24 und 48, Änderung HBsAg zu Woche 24 und 48, Änderung HBV-DNA zu Woche 24 und 48
MYR 203 (Gruppen A – D)	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase 2	Männliche und weibliche Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren mit chronischer Hepatitis Delta (ICD-10: B18.0)	Gruppe A: BSC mit PegIFN α (n = 15); Gruppe B: Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α (n = 15); Gruppe C*: Bulevirtid 5 mg mit PegIFN α (n = 15); Gruppe D: Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α (n = 15)	Screening-Zeitraum bis zu 28 Tage Behandlungszeitraum 48 Wochen Follow-up-Zeitraum 24 Wochen 1. Datenschnitt: geplante Interimsanalyse nach Abschluss der ersten Phase (Gruppen A – D)	Europa (Russland) 6/2016 – 5/2018	Primärer Endpunkt: Anteil der Patienten mit virologischem Ansprechen (HDV-RNA) zu Woche 72 Sekundäre Endpunkte: Anteil der Patienten mit virologischem Ansprechen (HDV-RNA) zu Woche 24 und 48, Anteil der Patienten mit biochemischem Ansprechen (ALT) zu Woche 24, 48 und 72, Anteil Patienten mit HDV-RNA-Ansprechen und ALT-Normalisierung zu Woche 24, 48 und 72, Anteil der Patienten mit serologischem

	<p>Ansprechen (HBsAg) zu Woche 24, 48 und 72, Anteil der Patienten mit serologischem Ansprechen (HBsAg) mit bzw. ohne Antikörper zu Woche 24, 48 und 72, Anteil der Patienten mit virologischem Ansprechen (HDV-DNA) zu Woche 24, 48 und 72, Fibrose-Marker Verbesserung/ Verschlechterung zu Woche 48 und 72</p>
<p>DNA: Desoxyribonukleinsäure, HBsAg: Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigen, HDV: Hepatitis-Delta-Virus; RNA: Ribonukleinsäure *Gruppe für die Nutzenbewertung nicht relevant Quellen: Klinischer Studienbericht MYR 201 [HDV] [43], MYR 202 [45] und MYR 203 [46]</p>	

Tabelle 4-10: Charakterisierung der ergänzenden Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MYR 201 [HDV]	RCT, offen, parallel, monozentrisch; Phase 1b/2a	Männliche und weibliche Patienten zwischen 18 und 65 Jahren mit HBeAg- negativer chronischer Hepatitis Delta	Gruppe A: Bulevirtid 2 mg 24 Wochen, BSC mit PegIFN α 48 Wochen (n = 8); Gruppe B: Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α 24 Wochen, BSC mit PegIFN α 24 Wochen (n = 8); Gruppe C: BSC mit PegIFN α 48 Wochen (n = 8)	Screening-Zeitraum bis zu 28 Tage Behandlungszeitraum 72 Wochen für Gruppe A und 48 Wochen für Gruppe B und C Follow-up-Zeitraum 24 Wochen für alle Behandlungsarme	Europa (Russland) 2/2014 – 1/2016	Primärer Endpunkt: Anteil der Patienten mit serologischem Ansprechen (HBsAg) nach 12 Wochen Behandlung Sekundäre Endpunkte: Anteil der Patienten mit serologischem Ansprechen (HBsAg) nach 24 Wochen Behandlung, Anteil der Patienten mit virologischem Ansprechen (HDV- RNA, HBV-DNA) nach 12 und 24 Wochen Behandlung, Anteil der Patienten mit biochemischem Ansprechen (ALT) nach 12 und 24 Wochen Behandlung,

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe D	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.</i>
MYR 202	<p>Bulevirtid</p> <p>Subkutane Injektion von 2 mg einmal täglich für 24 Wochen</p> <p>+</p> <p>Best Supportive Care</p> <p>der Hepatitis D mit</p> <p>Tenofovir</p> <p>als begleitende Hepatitis-B-Therapie</p> <p>Orale Einnahme einer Filmtablette (Tenofovir disoproxil 245 mg, äquivalent zu Tenofovir disoproxil fumarat 300 mg) einmal täglich für 48 Wochen</p>	<p>Bulevirtid*</p> <p>Subkutane Injektion von 5 mg einmal täglich für 24 Wochen</p> <p>+</p> <p>Best Supportive Care</p> <p>der Hepatitis D mit</p> <p>Tenofovir</p> <p>als begleitende Hepatitis-B-Therapie</p> <p>Orale Einnahme einer Filmtablette (Tenofovir disoproxil 245 mg, äquivalent zu Tenofovir disoproxil fumarat 300 mg) einmal täglich für 48 Wochen</p>	<p>Bulevirtid*</p> <p>Subkutane Injektion von 10 mg einmal täglich für 24 Wochen</p> <p>+</p> <p>Best Supportive Care</p> <p>der Hepatitis D mit</p> <p>Tenofovir</p> <p>als begleitende Hepatitis-B-Therapie</p> <p>Orale Einnahme einer Filmtablette (Tenofovir disoproxil 245 mg, äquivalent zu Tenofovir disoproxil fumarat 300 mg) einmal täglich für 48 Wochen</p>	<p>Best Supportive Care</p> <p>der Hepatitis D mit</p> <p>Tenofovir</p> <p>als begleitende Hepatitis-B-Therapie</p> <p>Orale Einnahme einer Filmtablette (Tenofovir disoproxil 245 mg, äquivalent zu Tenofovir disoproxil fumarat 300 mg) einmal täglich für 48 Wochen</p>	<p>Patienten ohne Behandlung mit Nukleotid-/Nukleosid-Analoga für mindestens 12 Wochen vor Studieneinschluss wurden im Vorbehandlungszeitraum (ab 84 Tage vor der Randomisierungsvisite) mit Tenofovir als begleitende Hepatitis-B-Therapie behandelt.</p> <p>In den Gruppen A, B und C erfolgte die Behandlung mit Bulevirtid für 24 Wochen parallel zu Best Supportive Care der Hepatitis Delta und Tenofovir als begleitende Hepatitis-B-Therapie; die Behandlung mit Tenofovir wurde für weitere 24 Wochen fortgesetzt.</p> <p>Nur die Gruppen A und D sind für die Nutzenbewertung relevant.</p>
MYR 203 (Gruppen A – D)	<p>Best Supportive Care</p> <p>der Hepatitis D mit</p> <p>PegIFNα</p> <p>Subkutane Injektion von 180 μg einmal wöchentlich für 48 Wochen</p>	<p>Bulevirtid</p> <p>Subkutane Injektion von 2 mg einmal täglich für 48 Wochen</p> <p>mit</p> <p>PegIFNα</p> <p>Subkutane Injektion von 180 μg einmal wöchentlich</p>	<p>Bulevirtid*</p> <p>Subkutane Injektion von 5 mg einmal täglich für 48 Wochen</p> <p>mit</p> <p>PegIFNα</p> <p>Subkutane Injektion von 180 μg einmal wöchentlich</p>	<p>Bulevirtid</p> <p>Subkutane Injektion von 2 mg einmal täglich für 48 Wochen</p> <p>ohne</p> <p>PegIFNα</p>	<p>In den Gruppen B und C erfolgte die Behandlung mit Bulevirtid für 48 Wochen parallel zu der HBV-Begleittherapie mit PegIFNα.</p> <p>Nur die Gruppen A, B und D sind für die Nutzenbewertung relevant.</p>

	für 48 Wochen als Kombinations- therapie	für 48 Wochen als Kombinations- therapie
*Gruppe für die Nutzenbewertung nicht relevant		
Quellen: Klinischer Studienbericht MYR 201 [HDV] [43], MYR 202 [45] und MYR 203 [46]		

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – ergänzende RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe D	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristi- ka z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.
MYR 201 [HDV]	Bulevirtid Subkutane Injektion von 2 mg einmal täglich für 24 Wochen als Monotherapie, im Anschluss Best Supportive Care der Hepatitis D mit PegIFNα Subkutane Injektion von 180 μ g einmal wöchentlich für 48 Wochen	Bulevirtid Subkutane Injektion von 2 mg einmal täglich für 24 Wochen mit PegIFNα Subkutane Injektion von 180 μ g einmal wöchentlich für 48 Wochen als Kombinations- therapie	Best Supportive Care der Hepatitis D mit PegIFNα Subkutane Injektion von 180 μ g einmal wöchentlich für 48 Wochen	-	In Gruppe A erfolgte die Behandlung mit Bulevirtid für 24 Wochen, gefolgt von der Behandlung mit Peginterferonalfa-2a für 48 Wochen. In Gruppe B erfolgte die Behandlung mit Bulevirtid für 24 Wochen parallel zu der Behandlung mit PegIFN α ; die Behandlung mit PegIFN α wurde für weitere 24 Wochen fortgesetzt.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie MYR 202 (Sicherheits-
analyseset) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Gruppe A Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir	Gruppe D BSC mit Tenofovir
N	28	28
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	39,4 (8,3)	38,5 (8,7)
Median	38,0	37,0
Q1; Q3	35,5; 43,0	32,5; 44,5

Min; Max	21; 64	26; 63
Geschlecht		
Weiblich, n (%)	13 (46,4 %)	8 (28,6 %)
Männlich, n (%)	15 (53,6 %)	20 (71,4 %)
Ethnische Zugehörigkeit		
Asiatisch, n (%)	7 (25,0 %)	5 (17,9 %)
Kaukasisch, n (%)	21 (75,0 %)	23 (82,1 %)
Körpergröße (cm)		
Mittelwert (SD)	168,5 (8,3)	172,8 (9,4)
Median	168,0	174,5
Q1; Q3	163,5; 174,5	163,5; 180,5
Min; Max	154; 188	156; 189
Körpergewicht (kg)		
Mittelwert (SD)	70,19 (13,54)	79,15 (17,21)
Median	68,00	76,05
Q1; Q3	62,00; 77,65	63,55; 93,50
Min; Max	52,0; 110,0	53,2; 105,2
BMI (kg/m²)		
Mittelwert (SD)	24,63 (3,65)	26,38 (4,63)
Median	23,96	27,17
Q1; Q3	21,78; 26,35	22,62; 29,87
Min; Max	17,7; 34,7	19,0; 33,9
BMI-Kategorien		
< 30 kg/m ² , n (%)	27 (96,4 %)	22 (78,6 %)
≥ 30 kg/m ² , n (%)	1 (3,6 %)	6 (21,4 %)
Alkoholatemtest		
Negativ, n (%)	28 (100,0 %)	28 (100,0 %)
Positiv, n (%)	0	0
Alkoholabhängigkeit		
Trinker, n (%)	0	0
Ex-Trinker, n (%)	6 (21,4 %)	1 (3,6 %)
Nicht-Trinker, n (%)	22 (78,6 %)	27 (96,4 %)
Drogenmissbrauch		
Aktuell Konsument, n (%)	0	0
Ex-Konsument, n (%)	2 (7,1 %)	1 (3,6 %)
Nicht-Konsument, n (%)	26 (92,7 %)	27 (96,4 %)
Nikotinkonsum		
Aktuell Konsument, n (%)	3 (20,0 %)	5 (17,9 %)
Ex-Konsument, n (%)	1 (3,6 %)	0
Nicht-Konsument, n (%)	24 (85,7 %)	23 (82,1 %)
Nur die für die Nutzenbewertung relevanten Gruppen sind aufgeführt.		
BMI: Body-Mass-Index, Q1: erstes Quartil, Q3: drittes Quartil, SD: Standardabweichung		
Quelle: Klinischer Studienbericht MYR 202 [45]		

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie MYR 203 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Gruppe A BSC mit HBV- Begleittherapie PegIFN α	Gruppe B Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α	Gruppe D Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α
N	15	15	15
Alter (Jahre)			
Mittelwert (SD)	34,7 (7,1)	37,1 (5,5)	42,0 (9,6)
Median	36,0	35,0	39,0
Q1; Q3	33,0; 38,0	32,0; 41,0	35,0; 49,0
Min; Max	20; 48	31; 51	26; 62
Geschlecht			
Weiblich, n (%)	10 (66,7%)	4 (26,7%)	4 (26,7%)
Männlich, n (%)	5 (33,3%)	11 (73,3%)	11 (73,3%)
Ethnische Zugehörigkeit			
Asiatisch, n (%)	1 (6,7%)	0	0
Kaukasisch, n (%)	14 (93,3%)	15 (100,0%)	15 (100,0%)
Körpergröße (cm)			
Mittelwert (SD)	168,3 (5,5)	172,5 (9,4)	174,6 (8,6)
Median	168,0	174,0	173,0
Q1; Q3	163,0; 172,5	167,0; 180,0	170,0; 181,0
Min; Max	160; 178	157; 186	160; 194
Körpergewicht (kg)			
Mittelwert (SD)	69,09 (15,63)	74,29 (14,44)	82,95 (16,38)
Median	64,20	76,20	85,00
Q1; Q3	57,00; 79,40	60,10; 81,20	65,00; 94,00
Min; Max	50,3; 108,0	49,0; 100,5	58,6; 107,0
BMI (kg/m²)			
Mittelwert (SD)	24,29 (4,86)	24,83 (3,46)	27,02 (3,91)
Median	23,02	25,89	27,47
Q1; Q3	21,38; 27,15	23,53; 27,04	22,89; 30,59
Min; Max	18,7; 38,3	17,0; 29,1	21,5; 34,5
BMI-Kategorien			
<30 kg/m ² , n (%)	14 (93,3%)	15 (100,0%)	11 (73,3%)
≥30 kg/m ² , n (%)	1 (6,7%)	0	4 (26,7%)
Alkoholatemtest			
Negativ, n (%)	15 (100,0%)	15 (100,0%)	15 (100,0%)
Positiv, n (%)	0	0	0
Alkoholabhängigkeit			
Trinker, n (%)	2 (13,3%)	4 (26,7%)	1 (6,7%)

Ex-Trinker, n (%)	13 (86,7%)	11 (73,3%)	14 (93,3%)
Nicht-Trinker, n (%)			
Drogenmissbrauch			
Aktuell Konsument, n (%)	0	0	0
Ex-Konsument, n (%)	0	0	0
Nicht-Konsument, n (%)	15 (100,0%)	15 (100,0%)	15 (100,0%)
Nikotinkonsum			
Aktuell Konsument, n (%)	3 (20,0%)	3 (20,0%)	2 (13,3%)
Ex-Konsument, n (%)	0	2 (13,3%)	0
Nicht-Konsument, n (%)	12 (80,0%)	10 (66,7%)	13 (86,7%)
Nur die für die Nutzenbewertung relevanten Gruppen sind aufgeführt. BMI: Body-Mass-Index, Q1: erstes Quartil, Q3: drittes Quartil, SD: Standardabweichung Quelle: Klinischer Studienbericht MYR 203 [46]			

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen der ergänzenden Studie MYR 201 [HDV] – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Gruppe A Bulevirtid 24 Wochen ohne HBV- Begleittherapie PegIFN α	Gruppe B Bulevirtid mit HBV- Begleittherapie PegIFN α	Gruppe C BSC mit HBV- Begleittherapie PegIFN α
N	8	8	8
Alter (Jahre)			
Mittelwert (SD)	38,3 (10,05)	33,0 (4,87)	42,1 (10,23)
Min; Max	29; 55	23; 39	34; 61
Geschlecht			
Männlich, n (%)	5 (62,5)	7 (87,5)	6 (75,0)
Weiblich, n (%)	3 (37,5)	1 (12,5)	2 (25,0)
Ethnische Zugehörigkeit			
Kaukasisch, n (%)	8 (100,0)	8 (100,0)	8 (100,0)
Körpergröße (cm)			
Mittelwert (SD)	179,6 (13,04)	171,9 (8,69)	172,8 (7,98)
Min; Max	161; 195	156; 182	160; 184
Körpergewicht (kg)			
Mittelwert (SD)	81,4 (13,47)	74,4 (16,21)	80,8 (5,70)
Min; Max	56; 105	50; 92	72; 87
Alkoholabhängigkeit			
Trinker, n (%)	4 (50,0)	3 (37,5)	4 (50,0)
Nicht-Trinker, n (%)	4 (50,0)	5 (62,5)	4 (50,0)
Drogenmissbrauch			
Ex-Konsument, n (%)	2 (25,0)	2 (25,0)	1 (12,5)
Nicht-Konsument, n (%)	6 (75,0)	6 (75,0)	7 (87,5)

SD: Standardabweichung

Quelle: Klinischer Studienbericht MYR 201 [HDV] [43]

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Für die Nutzenbewertung werden die Gruppen A und D der Studie MYR 202 und die Gruppen A, B und D der Studie MYR 203 herangezogen. Im Folgenden werden die einzelnen Studien hinsichtlich Studiendesign, Randomisierung, patientenrelevanter Endpunkte und der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zusammenfassend beschrieben.

Die Ergebnisse der monozentrischen Phase-1b/2a-Studie MYR 201 [HDV] mit n=8 Patienten je Gruppe werden im Dossier für alle Endpunkte ergänzend dargestellt. Basierend auf der Anlage als Substudie der Hepatitis-B-Studie MYR 201 per Amendment und unter Berücksichtigung des Verzerrungspotential aufgrund des monozentrischen Designs und der geringen Fallzahl wird die Studie MYR 201 jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Auch in eine Meta-Analyse mit der Studie MYR 203 kann die Studie MYR 201 nicht aufgenommen werden, da sich die Populationen bezüglich der Baseline Charakteristika unterscheiden und die Modelle auf Grund der geringen Fallzahl in der Studie MYR 201 keine belastbaren Ergebnisse liefern. Daher wurde auch im Zulassungsverfahren von Bulevirtid die Studie MYR 201 [HDV] als ergänzend bewertet.

MYR 202:

Die Studie MYR 202 ist eine multizentrische, offene Parallelgruppenstudie der Phase 2 bei männlichen und weiblichen Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren mit chronischer Hepatitis D.

Studiendesign, Randomisierung, Durchführung

Die Studie wurde in vier Studienzentren in Deutschland und in 12 Studienzentren in Russland durchgeführt. In die Studie wurden insgesamt 120 Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren mit chronischer Hepatitis Delta eingeschlossen. Es wurden 171 Patienten gescreent.

Für Patienten mit Nukleotid-/Nukleosid-Analoga-Behandlung für mindestens 12 Wochen vor dem Einschluss umfasste der Screening-Zeitraum 28 Tage, für Patienten, die eine Vorbehandlung mit der HBV-Begleittherapie Tenofovir benötigten, hingegen bis zu 112 Tage (mit einem Tenofovir-Vorbehandlungszeitraum von bis zu 84 Tagen).

Im Anschluss an den Screening-Zeitraum wurden 120 Patienten mittels eines interaktiven Webdialogsystems im Verhältnis 1:1:1:1 randomisiert, stratifiziert nach Land (Russland/Deutschland), unterzeichnetem Einverständnis zur PK-Substudie und Anwesenheit einer Leberzirrhose, und einer der vier Behandlungsgruppen zugeteilt (Gruppe A: Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir; Gruppe B: Bulevirtid 5 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir; Gruppe C: Bulevirtid 10 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir; Gruppe D: BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir). Für die Nutzenbewertung wird nur die Interventionsgruppe mit Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Intervention gemäß Fachinformation [47]) herangezogen und mit der Kontrollgruppe mit BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir allein verglichen.

Die Patienten wurden für 24 Wochen entsprechend der randomisierten Gruppenzuteilung entweder mit Bulevirtid mit HBV-Begleittherapie Tenofovir oder BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir behandelt. Bulevirtid wurde einmal täglich subkutan injiziert und Tenofovir einmal täglich oral als Filmtablette verabreicht. Im Anschluss an den Behandlungszeitraum folgte ein 24-wöchiger Follow-up-Zeitraum, in dem die Behandlung mit der HBV-Begleittherapie Tenofovir fortgesetzt wurde.

Patientenrelevante Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil Patienten mit HDV-RNA-Ansprechen, definiert als HDV-RNA-Negativierung oder Verringerung um $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL von Baseline zu Woche 24. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren unter anderem die Aufrechterhaltung des HDV-RNA-Ansprechens bis 24 Wochen nach der Behandlung (von Woche 24 bis Woche 48), das kombinierte Behandlungsansprechen, definiert als HDV-RNA-Ansprechen und ALT-Normalisierung zu Behandlungswoche 24 und Woche 48, die Veränderung der ALT-Werte zu Woche 24 und Woche 48 gegenüber Baseline, die Abwesenheit von Fibrose-Progression basierend auf transienter Elastometrie (FibroScan[®]) zu Woche 24 gegenüber Baseline (Deutschland-spezifisches Protokoll), die Veränderung (Abwesenheit oder Zunahme) des Fibrose-Markers Serum-Alpha-2-Makroglobulin zu Woche 24 und Woche 48 gegenüber Baseline, die Veränderung des HBsAg zu Woche 24 und Woche 48 gegenüber Baseline, die Veränderung des HBV-DNA-Spiegels zu Woche 24 und Woche 48 gegenüber Baseline und die Verbesserung der histologischen Befunde laut den Leberbiopsieergebnissen der Studie oder Abwesenheit einer Fibroseprogression laut den Befunden der transienten Elastometrie (FibroScan[®]) zu Woche 24 gegenüber Baseline (Russland-spezifisches Protokoll). Außerdem

wurden die Sicherheit sowie die Pharmakokinetik untersucht. Ausführlichere Angaben zu den Studienendpunkten sind in Anhang 4-E dargestellt.

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der Studie MYR 202 erhoben und werden im vorliegenden Dossier ausgewertet:

- Mortalität: Gesamtüberleben (UE mit Todesfolge)
- Morbidität: HDV-RNA Ansprechen
- Morbidität: Virologisches und biochemisches Ansprechen
- Morbidität: Histologische Fibrosemarker (Ishak-Fibrose-Score, Knodell-Fibrose-Score, Metavir-Fibrose-Score, Metavir-Aktivitätsgrad, Histologischer Aktivitätsindex)
- Morbidität: Unerwünschte Ereignisse (UE)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie MYR 202 sind aufgrund des Studiendesigns, der Studienpopulation und der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Über die Einschlusskriterien der Studie ist gewährleistet, dass die Charakteristika der Studienpopulation den Charakteristika der Patientenpopulation mit chronischer Hepatitis Delta entsprechen, die im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation mit Bulevirtid behandelt wird. Die Studienpopulation umfasste Erwachsene zwischen 18 und 65 Jahren, entsprechend der Relevanz der chronischen Hepatitis D. Die Interventionen Bulevirtid und HBV-Begleittherapie Tenofovir erfolgten gemäß Fachinformation.[47]

Die Studie wurde in Russland und Deutschland durchgeführt. Die wesentlichen demographischen Kriterien des deutschen Versorgungskontextes wurden erfüllt. So gehörte die überwiegende Mehrheit der Patienten der ethnischen Gruppe der Kaukasier an.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist damit gegeben. Hinweise auf Einschränkungen liegen nicht vor.

MYR 203:

Die Studie MYR 203 ist eine multizentrische, offene Parallelgruppenstudie der Phase 2 bei Erwachsenen mit chronischer Hepatitis D.

Studiendesign, Randomisierung, Durchführung

Die Studie wurde in sieben Zentren in Russland durchgeführt. Die Gruppen A – D haben die Studie abgeschlossen, während die Gruppen E und F (jeweils mit der von der Zulassung abweichenden Dosierung von 10 mg / Tag für Bulevirtid) noch nicht abgeschlossen sind. Da diese beiden Gruppen für die Nutzenbewertung nicht relevant sind, werden sie im Folgenden nicht beschrieben.

In die Gruppen A – D der Studie wurden insgesamt 60 Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren mit chronischer Hepatitis Delta eingeschlossen. Diese 60 Patienten wurden gescreent. Im Anschluss an einen 28-tägigen Screening-Zeitraum wurden die 60 Patienten mittels eines interaktiven Webdialogsystems im Verhältnis 1:1:1:1 randomisiert und einer der vier Behandlungsgruppen zugeteilt (Gruppe A: BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α ; Gruppe B: Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α ; Gruppe C: Bulevirtid 5 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α ; Gruppe D: Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α). Für die Nutzenbewertung werden nur die Interventionsgruppen mit Bulevirtid 2 mg mit und ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α (Intervention gemäß Fachinformation [47]) herangezogen und mit der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α verglichen.

Die Patienten wurden für 48 Wochen entsprechend der randomisierten Gruppenzuteilung entweder mit Bulevirtid ohne oder mit HBV-Begleittherapie PegIFN α oder BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α behandelt. Bulevirtid (2 mg oder 5 mg) wurde einmal täglich und PegIFN α (180 μ g) einmal wöchentlich subkutan injiziert. An den Behandlungszeitraum schloss sich ein 24-wöchiger Follow-up-Zeitraum an.

Patientenrelevante Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten, die zu Woche 72 (Ende des Follow-up-Zeitraums) HDV-RNA-negativ waren (unter der Nachweisgrenze von < 10 IU/mL in der PCR). Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren unter anderem der Anteil von Patienten, die zu Woche 24 und 48 HDV-RNA-negativ waren, das kombinierte Behandlungsansprechen (HDV-RNA negativ und ALT-Normalisierung) und das Ausmaß der Leberfibrose. Post-hoc-Variablen waren das adjustierte HDV-RNA-Ansprechen (HDV-RNA-Verringerung um mehr als 2 log₁₀-Stufen oder HDV-RNA-Negativierung) zu Woche 24, 48 und 72 und das adjustierte kombinierte Ansprechen ([HDV-RNA-Verringerung um mehr als zwei Log-Stufen oder HDV-RNA-Negativierung] und ALT-Normalisierung) zu Woche 24, 48 und 72. Außerdem wurden die Sicherheit sowie die Pharmakokinetik untersucht. Ausführlichere Angaben zu den Studienendpunkten sind in Anhang 4-E dargestellt.

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der Studie erhoben und werden im vorliegenden Dossier ausgewertet:

- Mortalität: Gesamtüberleben (UE mit Todesfolge)
- Morbidität: HDV-RNA Ansprechen

- Morbidität: Virologisches und biochemisches Ansprechen
- Morbidität: Histologische Fibrosemarker (Ishak-Fibrose-Score, Knodell-Fibrose-Score, Metavir-Fibrose-Score, Metavir-Aktivitätsgrad, Histologischer Aktivitätsindex)
- Morbidität: Unerwünschte Ereignisse (UE)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie MYR 203 sind aufgrund des Studiendesigns, der Studienpopulation und der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Über die Einschlusskriterien der Studie ist gewährleistet, dass die Charakteristika der Studienpopulation den Charakteristika der Patientenpopulation mit chronischer Hepatitis Delta entsprechen, die im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation mit Bulevirtid behandelt wird. Die Studienpopulation umfasste Erwachsene zwischen 18 und 65 Jahren, entsprechend der Relevanz der chronischen Hepatitis D. Die Interventionen von Bulevirtid und HBV-Begleittherapie PegIFN α erfolgten gemäß Fachinformation.[47]

Die Studie wurde in Russland durchgeführt. Auch wenn keine Studienzentren aus Deutschland teilnahmen, sind wesentliche demographische Kriterien des deutschen Versorgungskontextes erfüllt. So gehörte die überwiegende Mehrheit der Patienten der ethnischen Gruppe der Kaukasier an.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist damit gegeben. Hinweise auf Einschränkungen liegen nicht vor.

Ergänzend dargestellt:

MYR 201 [HDV]:

Die Studie MYR 201 [HDV] ist eine monozentrische, offene Parallelgruppenstudie der Phase 1b/2a bei männlichen und weiblichen Patienten zwischen 18 und 65 Jahren mit HBsAg-negativer chronischer Hepatitis Delta.

Studiendesign, Randomisierung, Durchführung

Die Studie wurde in einem Zentrum in Russland durchgeführt. Insgesamt wurden in die Studie 24 Patienten zwischen 18 und 65 Jahren mit HBsAg-negativer chronischer Hepatitis Delta eingeschlossen. Es wurden 25 Patienten gescreent. Im Anschluss an einen 28-tägigen Screening-Zeitraum wurden 24 Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und einer der drei Behandlungsgruppen zugeteilt (jeweils n = 8). In Gruppe A erfolgte die Behandlung mit Bulevirtid für 24 Wochen, gefolgt von der Behandlung mit BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α für 48 Wochen. In Gruppe B erfolgte die Behandlung mit Bulevirtid für 24 Wochen

parallel zu der Behandlung mit der HBV-Begleittherapie PegIFN α ; die Behandlung mit HBV-der Begleittherapie PegIFN α wurde für weitere 24 Wochen fortgesetzt. In Gruppe C erfolgte die Behandlung mit der HBV-Begleittherapie PegIFN α für 48 Wochen. Bulevirtid (2 mg) wurde einmal täglich und PegIFN α (180 μ g) einmal wöchentlich subkutan injiziert.

Patientenrelevante Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten mit serologischem Ansprechen (HBsAg) nach 12 Wochen Behandlung, definiert als Verringerung von HBsAg im Serum um mindestens 0,5 log₁₀ IU/mL oder HBsAg-Negativierung zu Woche 12 im Vergleich zur Baseline. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren unter anderen der Anteil der Patienten mit serologischem Ansprechen (HBsAg) nach 24 Wochen Behandlung, der Anteil der Patienten mit HBV-DNA-Ansprechen nach 12 und 24 Wochen Behandlung, der Anteil der Patienten mit HBV-RNA-Ansprechen nach 12 und 24 Wochen Behandlung und der Anteil der Patienten mit biochemischem Ansprechen nach 12 und 24 Wochen. Außerdem wurden die Sicherheit sowie die Pharmakokinetik untersucht. Ausführlichere Angaben zu den Studienendpunkten sind in Anhang 4-E dargestellt.

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der Studie MYR 201 [HDV] erhoben und werden im vorliegenden Dossier ausgewertet:

- Mortalität: Gesamtüberleben (UE mit Todesfolge)
- Morbidität: HDV-RNA Ansprechen
- Morbidität: Virologisches und biochemisches Ansprechen
- Morbidität: Histologische Fibrosemarker (Ishak-Fibrose-Score, Knodell-Fibrose-Score, Metavir-Fibrose-Score, Metavir-Aktivitätsgrad, Histologischer Aktivitätsindex)
- Morbidität: Unerwünschte Ereignisse (UE)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der monozentrischen Phase 1b/2a Studie MYR 201 [HDV] mit n=8 Patienten je Gruppe werden im Dossier für alle Endpunkte ergänzend dargestellt. Basierend auf der Anlage als Substudie der Hepatitis-B-Studie MYR 201 per Amendment und unter Berücksichtigung des Verzerrungspotential aufgrund des monozentrischen Designs und der geringen Fallzahl wird die Studie MYR 201 jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Auch in eine Meta-Analyse mit der Studie MYR 203 kann die Studie MYR 201 nicht aufgenommen werden, da sich die Populationen bezüglich der Baseline Charakteristika unterscheiden und die Modelle auf Grund der geringen Fallzahl in der Studie MYR 201 keine belastbaren Ergebnisse liefern. Daher wurde auch im Zulassungsverfahren von Bulevirtid die Studie MYR 201 [HDV] als ergänzend bewertet.

Statistische Methoden

Die Auswertung der metrischen Wirksamkeitsendpunkte in den Studien MYR 202 und MYR 203 erfolgte mittels der Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz) nach Hedges' g (ITT-Population).

Die Auswertung der binären Wirksamkeitsendpunkte erfolgte in allen Studien mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test sowie der Darstellung des relativen Risikos, des Odds Ratios und der Risikodifferenz mit zugehörigen 95% Konfidenzintervallen (ITT-Population).

Die Ergebnisse für die Verträglichkeitsendpunkte wurden in allen Studien mittels roher Inzidenzraten deskriptiv dargestellt. Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test sowie der Darstellung des relativen Risikos, des Odds Ratios und der Risikodifferenz mit zugehörigen 95% Konfidenzintervallen (Datenbasis: Sicherheits-Analyseset, d. h. alle Patienten, die die Studienmedikation mindestens einmal erhielten).

Alle statistischen Tests waren zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von 5%. Adjustierungen erfolgten nicht. Die statistischen Auswertungen waren *a priori* in den jeweiligen statistischen Analyseplänen (SAP) definiert oder sind Anforderungen der Verfahrensordnung an die Darstellung von Endpunkten für die Nutzenbewertung.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MYR 202	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Niedrig
MYR 203 (Gruppe A – D)	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

MYR 202:

Die Studie MYR 202 ist eine multizentrische, randomisierte, offene Parallelgruppenstudie. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1:1 (Gruppe A: Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir; Gruppe B: Bulevirtid 5 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir; Gruppe C: Bulevirtid 10 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir; Gruppe D: BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir) mittels interaktivem Webdialogsystem, stratifiziert nach Land (Russland/Deutschland), unterzeichnetem Einverständnis zur PK-Substudie und Anwesenheit einer Leberzirrhose. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die verdeckte Gruppenzuteilung waren damit gewährleistet. Die Patienten und die behandelnden Personen waren nicht verblindet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt. Es wurden alle in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Das ITT-Prinzip war erfüllt. Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial der Studie MYR 202 wird daher als niedrig bewertet.

MYR 203:

Die Studie MYR 203 ist eine multizentrische, randomisierte, offene Parallelgruppenstudie. Initial wurde die Randomisierung der Patienten in die Gruppen A – C im Verhältnis 1:1:1 (Gruppe A: BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α ; Gruppe B: Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α ; Gruppe C: Bulevirtid 5 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α) mittels interaktivem Webdialogsystem durchgeführt. Im Amendment zum Studienprotokoll in der Version 2.0 (Genehmigung der Ethikkommissionen 08.09.2016 – 30.09.2017, je nach Studienzentrum) wurde die Gruppe D (Bulevirtid 2 mg) hinzugefügt. Dafür wurde die Randomisierung angepasst, so dass zum Rekrutierungsende je 15 Patienten pro Gruppe eingeschlossen waren. Die für die Nutzenbewertung nicht relevanten Gruppen E und F mit Bulevirtid in einer Dosierung von 10 mg / Tag wurden mit dem Amendment zu Version 4.0 des Studienprotokolls eingeführt. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die verdeckte Gruppenzuteilung waren damit auch bei dem versetzten Einfügen der Gruppe D gewährleistet. Die Patienten und die behandelnden Personen waren nicht

verblindet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt. Es wurden alle in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Das ITT-Prinzip war erfüllt. Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotential der Studie MYR 203 wird daher als niedrig bewertet.

Anmerkung:

Die Ergebnisse der monozentrischen Phase-1b/2a-Studie MYR 201 [HDV] mit n=8 Patienten je Gruppe werden im Dossier für alle Endpunkte ergänzend dargestellt. Basierend auf der Anlage als Substudie der Hepatitis-B-Studie MYR 201 per Amendment und unter Berücksichtigung des Verzerrungspotential aufgrund des monozentrischen Designs und der geringen Fallzahl wird die Studie MYR 201 jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Auch in eine Meta-Analyse mit der Studie MYR 203 kann die Studie MYR 201 nicht aufgenommen werden, da sich die Populationen bezüglich der Baseline Charakteristika unterscheiden und die Modelle auf Grund der geringen Fallzahl in der Studie MYR 201 keine belastbaren Ergebnisse liefern. Daher wurde auch im Zulassungsverfahren von Bulevirtid die Studie MYR 201 [HDV] als ergänzend bewertet.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Morbidität	Morbidität	Morbidität
	Gesamt- überleben	Virologisches Ansprechen (HDV-RNA & HBV-DNA)	Biochemisches Ansprechen (ALT)	Serologisches Ansprechen (HBsAg)	Fibrose
MYR 202	Ja ^a	Ja	Ja	Ja	Ja
MYR 203	Ja ^a	Ja	Ja	Ja	Ja
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität			Unerwünschte Ereignisse	
MYR 202		Nein		Ja	
MYR 203		Nein		Ja	
a: Als UE mit Todesfolge					

4.3.1.3.1 Darstellung der Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte

geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Operationalisierung von „Mortalität: Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung
	<i>Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir</i>
MYR 202	Das Gesamtüberleben wurde anhand der unerwünschten Ereignisse (UE) als UE mit Todesfolge erfasst. Alle UE wurden als „treatment-emergent adverse events“ (TEAE) erhoben, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten. Datenbasis: Sicherheits-Analyseset
	<i>Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFNa</i>
MYR 203	Das Gesamtüberleben wurde anhand der unerwünschten Ereignisse (UE) als UE mit Todesfolge erfasst. Alle UE wurden als „treatment-emergent adverse events“ (TEAE) erhoben, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten. Datenbasis: Sicherheits-Analyseset

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität: Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MYR 202	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
MYR 203	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in beiden Studien als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Weniger als 5 % der Patienten wurden aus der ITT-Population ausgeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für „Mortalität: Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset)

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
	<i>Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir</i>
MYR 202	Es traten keine Todesfälle auf.
	<i>Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFNa</i>
MYR 203	Es traten keine Todesfälle auf.

In den Studien MYR 202 und MYR 203 traten keine Todesfälle auf.

Ergänzende Analysen

Tabelle 4-21: Ergänzende Ergebnisse für „Mortalität: Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset)

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
	<i>Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFNa</i>
MYR 201 [HDV]	Es traten keine Todesfälle auf.

In der Studie MYR 201 [HDV] traten keine Todesfälle auf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurden keine Meta-Analysen zu Bulevirtid durchgeführt und dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie MYR 203 wurde in Russland und die Studie MYR 202 in Russland und Deutschland durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten war weiß bzw. gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt Morbidität: Virologisches Ansprechen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Virologisches Ansprechen“

Studie	Operationalisierung
	<i>Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir</i>
MYR 202	Analysen für die Zielerkrankung Hepatitis Delta: 1. <u>HDV-RNA-Ansprechen</u>

Die HDV-RNA wurde in Blutproben mittels quantitativer PCR bestimmt.

Das HDV-RNA-Ansprechen wurde definiert als HDV-RNA-Negativierung oder eine Verringerung um $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL von Baseline zu Woche 24.

Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit HDV-RNA-Ansprechen zu Woche 24 (Ende der Behandlung) und 48 (Ende der Beobachtung), für die Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir sowie für die Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir. Zudem werden die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts dargestellt.

Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-KI.

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

Die HDV-RNA wurde in Blutproben mittels quantitativer PCR bestimmt.

Das HDV-RNA-Ansprechen wurde definiert als HDV-RNA-Negativierung oder eine Verringerung um $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL gegenüber Baseline.

Der Alanin-Aminotransferase (ALT)-Wert wurde im Rahmen der Blutchemie bestimmt.

Die ALT-Normalisierung wurde definiert als ein ALT-Wert ≤ 31 U/L für weibliche und ≤ 41 U/L für männliche Patienten.

Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit HDV-RNA-Ansprechen und ALT-Normalisierung zu Woche 24 (Ende der Behandlung) und 48 (Ende der Beobachtung) für die Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir sowie für die Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir.

Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-KI.

3. HDV-RNA-Änderung gegenüber Baseline

Die HDV-RNA wurde in Blutproben mittels quantitativer PCR bestimmt.

Für die Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir sowie für die Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir wurden der Mittelwert gegenüber Baseline und der Kleinste-Quadrat-Mittelwert (LS-MW) der Veränderung zum Auswertungszeitpunkt im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline ermittelt. Die Auswertung erfolgte anhand der LS-MWD und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g), jeweils mit 95%-KI, zum einen mittels ANCOVA pro Zeitpunkt und zum anderen mittels des gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM).

Ergänzende Analysen für die unterliegende Erkrankung Hepatitis B:

4. HBV-DNA-Ansprechen (ergänzende Analyse)

Die HBV-DNA wurde in Blutproben mittels quantitativer PCR bestimmt.

Das HBV-DNA-Ansprechen wurde im CSR nicht definiert, sondern post-hoc analog den Analysen in der Studie MYR 201 [HDV].

Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit HBV-DNA-Ansprechen zu Woche 24 für die Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir sowie für die Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir.

Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-KI.

5. HBV-DNA-Änderung gegenüber Baseline (ergänzende Analyse)

Die HBV-DNA wurde in Blutproben mittels quantitativer PCR bestimmt.

Für die Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir sowie für die Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir wurden der Mittelwert gegenüber Baseline und der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LS-MW) der Veränderung zum Auswertungszeitpunkt im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline ermittelt (\log_{10} -transformierte Daten). Die Auswertung erfolgte anhand der LS-MWD und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g), jeweils mit 95%-KI, zum einen mittels ANCOVA pro Zeitpunkt und zum anderen mittels des gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM).

6. HBsAg-Ansprechen (ergänzende Analyse)

Der HBsAg-Spiegel wurde in Blutproben mittels quantitativem ELISA bestimmt.

Das HBsAg-Ansprechen wurde analog den anderen Studien definiert als HBsAg-Negativierung oder Verringerung um mehr als 1 \log_{10} IU/mL gegenüber Baseline.

Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit HBsAg-Ansprechen im Verlauf der Behandlung, für die Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir sowie für die Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir.

Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-KI.

7. HBsAg-Änderung gegenüber Baseline (ergänzende Analyse)

Der HBsAg-Spiegel wurde in Blutproben mittels quantitativem ELISA bestimmt.

Für die Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir sowie für die Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir wurden der Mittelwert gegenüber Baseline und der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LS-MW) der Veränderung zum Auswertungszeitpunkt im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline ermittelt. Die Auswertung erfolgte anhand der LS-MWD und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g), jeweils mit 95%-KI, zum einen mittels ANCOVA pro Zeitpunkt und zum anderen mittels des gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM).

8. HBsAg-Negativierung mit/ohne Detektion von anti-HBsAg-Antikörpern

Keine Daten verfügbar.

Datenbasis jeweils: ITT-Population.

Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α

MYR 203 **Analysen für die Zielerkrankung Hepatitis Delta:**

1. HDV-RNA-Ansprechen

Die HDV-RNA wurde in venösen Blutproben mittels quantitativer PCR bestimmt.

Das HDV-RNA-Ansprechen wurde definiert als negatives (unter der Nachweisgrenze von < 10 IU/mL) PCR-Ergebnis für HDV-RNA (HDV-RNA-Negativierung oder Verringerung der HDV-RNA um mehr als 2 \log_{10} -Stufen gegenüber Baseline).

Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit HDV-RNA-Ansprechen zu Woche 24, 48 (Ende der Behandlung) und 72 (Ende der Beobachtung) für die Interventionsgruppen Bulevirtid 2 mg ohne und mit HBV-Begleittherapie PegIFN α sowie für die Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Zudem werden die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts dargestellt.

Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-KI.

2. Virologisches und biochemisches Ansprechen (HDV-RNA-Ansprechen und ALT-

Normalisierung

Die HDV-RNA wurde in venösen Blutproben mittels quantitativer PCR bestimmt.

Das HDV-RNA-Ansprechen wurde definiert als negatives (unter der Nachweisgrenze von < 10 IU/mL) PCR-Ergebnis für HDV-RNA (HDV-RNA-Negativierung). Das adjustierte HDV-RNA-Ansprechen wurde definiert als Verringerung der HDV-RNA um mehr als 2 \log_{10} -Stufen gegenüber Baseline oder HDV-RNA-Negativierung.

Der Alanin-Aminotransferase (ALT)-Wert wurde im Rahmen der Blutchemie bestimmt.

Die ALT-Normalisierung wurde definiert als ein ALT-Wert innerhalb des normalen Bereichs (≤ 31 U/L für Frauen und ≤ 41 U/L für Männer).

Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit HDV-RNA-Ansprechen und ALT-Normalisierung sowie Anzahl und Anteil der Patienten mit adjustiertem HDV-RNA-Ansprechen und ALT-Normalisierung zu Woche 24, 48 (Ende der Behandlung) und 72 (Ende der Beobachtung) für die Interventionsgruppen Bulevirtid 2 mg ohne und mit HBV-Begleittherapie PegIFN α sowie für die Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α .

Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-KI.

3. HDV-RNA-Änderung gegenüber Baseline

Die HDV-RNA wurde in venösen Blutproben mittels quantitativer PCR bestimmt.

Für die Interventionsgruppen Bulevirtid 2 mg ohne und mit HBV-Begleittherapie PegIFN α sowie für die Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α wurden der Mittelwert gegenüber Baseline und der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LS-MW) der Veränderung zum Auswertungszeitpunkt im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline ermittelt. Die Auswertung erfolgte anhand der LS-MWD und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g), jeweils mit 95%-KI, zum einen mittels ANCOVA pro Zeitpunkt und zum anderen mittels des gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM).

Ergänzende Analysen für die unterliegende Erkrankung Hepatitis B:

4. HBV-DNA-Ansprechen (ergänzende Analyse)

Die HBV-DNA wurde in venösen Blutproben mittels quantitativer PCR bestimmt.

Das HBV-DNA-Ansprechen wurde definiert als negatives (unter der Nachweisgrenze von < 10 IU/mL) PCR-Ergebnis für HBV-DNA.

Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit HBV-DNA-Ansprechen zu Woche 24, 48 und 72 für die Interventionsgruppen Bulevirtid 2 mg ohne und mit HBV-Begleittherapie PegIFN α sowie für die Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α .

Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-KI.

5. HBV-DNA-Änderung gegenüber Baseline (ergänzende Analyse)

Die HBV-DNA wurde in venösen Blutproben mittels quantitativer PCR bestimmt.

Für die Interventionsgruppen Bulevirtid 2 mg ohne und mit HBV-Begleittherapie PegIFN α sowie für die Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α wurden der Mittelwert gegenüber Baseline und der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LS-MW) der Veränderung zum Auswertungszeitpunkt im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline ermittelt (\log_{10} -transformierte Daten). Die Auswertung erfolgte anhand der LS-MWD und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g), jeweils mit 95%-KI, zum einen mittels ANCOVA pro Zeitpunkt und zum anderen mittels des gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM).

6. HBsAg-Ansprechen (ergänzende Analyse)

Der HBsAg-Spiegel wurde in Blutproben mittels quantitativem ELISA bestimmt.

Das HBsAg-Ansprechen wurde definiert als HBsAg-Negativierung oder Verringerung um mehr als $1 \log_{10}$ IU/mL gegenüber Baseline.

Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit HBsAg-Ansprechen zu Woche 24, 48 und 72 für die Interventionsgruppen Bulevirtid 2 mg ohne und mit HBV-Begleittherapie PegIFN α sowie für die Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α .

Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-KI.

7. HBsAg-Änderung gegenüber Baseline (ergänzende Analyse)

Der HBsAg-Spiegel wurde in Blutproben mittels quantitativem ELISA bestimmt.

Für die Interventionsgruppen Bulevirtid 2 mg ohne und mit HBV-Begleittherapie PegIFN α sowie für die Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α wurden der Mittelwert gegenüber Baseline und der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LS-MW) der Veränderung im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline ermittelt. Die Auswertung erfolgte anhand der LS-MWD und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g), jeweils mit 95%-KI, zum einen mittels ANCOVA pro Zeitpunkt und zum anderen mittels des gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM).

8. HBsAg-Negativierung mit/ohne Detektion von HBsAg-Antikörpern (ergänzende Analyse)

Der HBsAg-Spiegel wurde in Blutproben mittels quantitativem ELISA bestimmt. Bei Patienten, die zu Woche 48 und Woche 72 ein negatives Ergebnis der HBsAg-Quantifizierung aufwiesen, wurden die entsprechenden Proben auf anti-HBsAg-Antikörper getestet.

Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit HBsAg-Negativierung mit bzw. ohne Detektion von anti-HBsAg-Antikörpern zu Woche 48 und 72 für die Interventionsgruppen Bulevirtid 2 mg ohne und mit HBV-Begleittherapie PegIFN α sowie für die Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α .

Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-KI.

Datenbasis jeweils: ITT-Population.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Virologisches Ansprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MYR 202	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
MYR 203	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in beiden Studien als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Weniger als 5 % der Patienten wurden aus der ITT-Population ausgeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag jeweils ein *a priori* definierter SAP vor. Zum Teil wurden die Endpunktbeschreibungen der Studien aneinander angepasst. So wurde der Endpunkt HBV-DNA-Ansprechen für die MYR 203 analog den Analysen der Studie MYR 202 durchgeführt. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wurde insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

1. HDV-RNA-Ansprechen

- HDV-RNA-Ansprechen – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir

Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HDV-RNA-Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)

Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir		BSC mit Tenofovir		Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir vs. BSC mit Tenofovir			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
HDV-RNA-Ansprechen, Woche 24 (Ende der Behandlung)							
28	15 (53,6)	28	1 (3,6) ²	15,00 [2,12; 105,99]	31,15 [3,70; 262,06]	0,50 [0,30; 0,70]	<0,0001
HDV-RNA-Ansprechen, Woche 48 (Ende der Beobachtung)							

Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir		BSC mit Tenofovir		Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir vs. BSC mit Tenofovir			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert ¹
28	2 (7,1)	28	0 (0,0) ³	5,00 [0,25; 99,67]	5,38 [0,25; 117,25]	0,07 [0,00; 0,17]	0,1535
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests 2) Non-Responder Imputation in drei Patienten 3) Non-Responder Imputation in vier Patienten Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets. Das HDV-RNA-Ansprechen wurde definiert als HDV-RNA-Negativierung oder Verringerung der HDV-RNA um mehr als 2 log ₁₀ -Stufen gegenüber Baseline. KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko							

Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – Einzelkomponenten des Endpunkts HDV-RNA-Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)

Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir		BSC mit Tenofovir		Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir vs. BSC mit Tenofovir			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert ¹
HDV-RNA-Negativierung, Woche 24 (Ende der Behandlung, Einzelkomponente 1)							
28	1 (3,6)	28	0 (0,0) ²	3,00 [0,13; 70,64]	3,11 [0,12; 79,64]	0,04 [0,00; 0,10]	0,3173
Verringerung der HDV-RNA um mehr als 2 log₁₀-Stufen gegenüber Baseline, Woche 24 (Ende der Behandlung, Einzelkomponente 2)							
28	15 (53,6)	28	1 (3,6) ²	15,00 [2,12; 105,99]	31,15 [3,70; 262,06]	0,50 [0,30; 0,70]	<0,0001
HDV-RNA-Negativierung, Woche 48 (Ende der Beobachtung, Einzelkomponente 1)							
28	1 (3,6)	28	0 (0,0) ³	3,00 [0,13; 70,64]	3,11 [0,12; 79,64]	0,04 [0,00; 0,10]	0,3173
Verringerung der HDV-RNA um mehr als 2 log₁₀-Stufen gegenüber Baseline, Woche 48 (Ende der Beobachtung, Einzelkomponente 2)							
28	2 (7,1)	28	0 (0,0) ³	5,00 [0,25; 99,67]	5,38 [0,25; 117,25]	0,07 [0,00; 0,17]	0,1535
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests 2) Non-Responder Imputation in drei Patienten 3) Non-Responder Imputation in vier Patienten Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets. KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko							

In Studie MYR 202 war das HDV-RNA-Ansprechen in der Interventionsgruppe mit der Kombination Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir zum Ende des Behandlungszeitraums (Woche 24) statistisch signifikant besser als in der Kontrollgruppe BSC mit Tenofovir. Ein HDV-RNA-Ansprechen zeigte sich bei 53,6 % der Patienten, die mit Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir

behandelt wurden. Bei den mit BSC mit Tenofovir behandelten Patienten belief sich der entsprechende Anteil auf 3,6 %. Das RR beträgt 15,00 (95%-KI: [2,12; 105,99]), die OR 31,15 (95%-KI: [3,70; 262,06]) zugunsten von Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

- HDV-RNA-Ansprechen – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α

Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HDV-RNA-Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)

	Intervention		BSC mit PegIFN α		Intervention vs. BSC mit PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
HDV-RNA-Ansprechen, Woche 24								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	7 (46,7) ²	15	4 (26,7)	1,75 [0,64; 4,75]	2,41 [0,52; 11,10]	0,20 [-0,14; 0,54]	0,2638
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	15 (100,0)	15	4 (26,7)	3,44 [1,57; 7,58]	79,22 [3,87; 1622,84]	0,73 [0,51; 0,96]	<0,0001
HDV-RNA-Ansprechen, Woche 48 (Ende der Behandlung)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	9 (60,0) ²	15	6 (40,0)	1,50 [0,71; 3,16]	2,25 [0,52; 9,70]	0,20 [-0,15; 0,55]	0,2815
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	15 (100,0)	15	6 (40,0)	2,38 [1,31; 4,34]	45,31 [2,28; 898,87]	0,60 [0,35; 0,85]	0,0004
HDV-RNA-Ansprechen, Woche 72 (Ende der Beobachtung)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	5 (33,3) ³	15	0 (0,0) ⁴	11,00 [0,66; 182,87]	16,24 [0,81; 325,88]	0,33 [0,09; 0,57]	0,0160
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	11 (73,3) ⁵	15	0 (0,0) ⁴	23,00 [1,48; 358,10]	79,22 [3,87; 1622,84]	0,73 [0,51; 0,96]	<0,0001
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests 2) Non-Responder Imputation in einem Patienten 3) Non-Responder Imputation in drei Patienten 4) Non-Responder Imputation in fünf Patienten 5) Non-Responder Imputation in zwei Patienten								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets. Das HDV-RNA-Ansprechen wurde definiert als HDV-RNA-Negativierung oder Verringerung der HDV-RNA um mehr als 2 log ₁₀ -Stufen gegenüber Baseline. Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFN α . KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PegIFN α : PegIFN α ; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko								

Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – Einzelkomponenten des Endpunkts HDV-RNA-Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)

	Intervention		PegIFN α		Intervention vs. PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
HDV-RNA-Negativierung, Woche 24 (Einzelkomponente 1)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	2 (13,3) ²	15	1 (6,7)	2,00 [0,20; 19,78]	2,15 [0,17; 26,67]	0,07 [-0,15; 0,28]	0,5496
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	9 (60,0)	15	1 (6,7)	9,00 [1,30; 62,51]	21,00 [2,16; 204,61]	0,53 [0,26; 0,81]	0,0023
Verringerung der HDV-RNA um mehr als 2 log₁₀-Stufen gegenüber Baseline, Woche 24 (Einzelkomponente 2)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	9 (60,0) ²	15	6 (40,0)	1,50 [0,71; 3,16]	2,25 [0,52; 9,70]	0,20 [-0,15; 0,55]	0,2815
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	15 (100,0)	15	6 (40,0)	2,38 [1,31; 4,34]	45,31 [2,28; 898,87]	0,60 [0,35; 0,85]	0,0004
HDV-RNA-Negativierung, Woche 48 (Ende der Behandlung, Einzelkomponente 1)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	2 (13,3) ²	15	2 (13,3)	1,00 [0,16; 6,20]	1,00 [0,12; 8,21]	-0,00 [-0,24; 0,24]	1,0000
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	12 (80,0)	15	2 (13,3)	6,00 [1,61; 22,34]	26,00 [3,69; 183,42]	0,67 [0,40; 0,93]	0,0003
Verringerung der HDV-RNA um mehr als 2 log₁₀-Stufen gegenüber Baseline, Woche 48 (Ende der Behandlung, Einzelkomponente 2)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	7 (46,7) ²	15	4 (26,7)	1,75 [0,64; 4,75]	2,41 [0,52; 11,10]	0,20 [-0,14; 0,54]	0,2638
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	15 (100,0)	15	4 (26,7)	3,44 [1,57; 7,58]	79,22 [3,87; 1622,84]	0,73 [0,51; 0,96]	<0,0001
HDV-RNA-Negativierung, Woche 72 (Ende der Beobachtung, Einzelkomponente 1)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	1 (6,7) ³	15	0 (0,0) ⁴	3,00 [0,13; 68,26]	3,21 [0,12; 85,20]	0,07 [-0,06; 0,19]	0,3173
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	8 (53,3)	15	0 (0,0)	17,00 [1,07; 270,41]	35,13 [1,78; 693,38]	0,53 [0,28; 0,79]	0,0012
Verringerung der HDV-RNA um mehr als 2 log₁₀-Stufen gegenüber Baseline, Woche 72 (Ende der Beobachtung, Einzelkomponente 2)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	5 (33,3) ³	15	0 (0,0) ⁴	11,00 [0,66; 182,87]	16,24 [0,81; 325,88]	0,33 [0,09; 0,57]	0,0160
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	11 (73,3) ⁵	15	0 (0,0) ⁴	23,00 [1,48; 358,10]	79,22 [3,87; 1622,84]	0,73 [0,51; 0,96]	<0,0001
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests								
2) Non-Responder Imputation in einem Patienten								
3) Non-Responder Imputation in drei Patienten								
4) Non-Responder Imputation in fünf Patienten								
5) Non-Responder Imputation in zwei Patienten								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets.								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFN α .								

	Intervention		PegIFN α		Intervention vs. PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PegIFN α : Peginterferon alfa-2a; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko

In Studie MYR 203 war das HDV-RNA-Ansprechen in der Interventionsgruppe mit Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α zu den analysierten Zeitpunkten durchgängig statistisch signifikant besser als in der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α .

Zu Woche 24 und Woche 48 war das HDV-RNA-Ansprechen in der Interventionsgruppe mit Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α statistisch signifikant besser als in der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Woche 48: 100,0 % gegenüber 40,0 %; RR = 2,38, 95%-KI: [1,31; 4,34]; OR = 45,31, 95%-KI: [2,28; 898,87]; p = 0,0004). Hingegen lag in der Interventionsgruppe mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α zu beiden Zeitpunkten ein numerischer, aber nicht signifikanter Vorteil gegenüber der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α vor (Woche 48: 60,0 % gegenüber 40,0 %; RR = 1,50, 95%-KI: [0,71; 3,16]; OR = 2,25, 95%-KI: [0,52; 9,70]; p = 0,2815).

Zum Ende des Follow-up-Zeitraums (Woche 72) war das adjustierte HDV-RNA-Ansprechen in beiden Interventionsgruppen (Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α und Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α) statistisch signifikant besser als in der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α .

Ergänzende Analysen

Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HDV-RNA-Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 201 [HDV])

	Intervention		PegIFN α		Intervention vs. PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
HDV-RNA-Ansprechen, Woche 12								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	4 (50,0)	8	6 (75,0)	0,67 [0,30; 1,48]	0,33 [0,04; 2,77]	-0,25 [-0,71; 0,21]	0,3173
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	5 (62,5)	8	6 (75,0)	0,83 [0,43; 1,63]	0,56 [0,06; 4,76]	-0,13 [-0,58; 0,33]	0,6015
HDV-RNA-Ansprechen, Woche 24 (Ende der Behandlung mit Bulevirtid)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	7 (87,5)	8	7 (87,5)	1,00 [0,69; 1,44]	1,00 [0,05; 19,36]	0,00 [-0,32; 0,32]	1,0000
Bulevirtid 2 mg	8	7 (87,5)	8	7 (87,5)	1,00	1,00	0,00	1,0000

	Intervention		PegIFN α		Intervention vs. PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
mit PegIFN α					[0,69; 1,44]	[0,05; 19,36]	[-0,32; 0,32]	
HDV-RNA-Ansprechen, Woche 48 (Ende der Behandlung mit PegIFNα)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	4 (50,0)	8	7 (87,5)	0,57 [0,27; 1,20]	0,14 [0,01; 1,76]	-0,38 [-0,79; 0,04]	0,1171
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	2 (25,0)	8	7 (87,5)	0,29 [0,08; 0,98]	0,05 [0,00; 0,66]	-0,63 [-1,00; -0,25]	0,0147
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets. Das HDV-RNA-Ansprechen wurde definiert als negatives (unter der Nachweisgrenze von < 14 Kopien/mL) PCR-Ergebnis für HDV-RNA (HDV-RNA-Negativierung) oder Verringerung der HDV-RNA um mehr als eine log ₁₀ -Stufe gegenüber Baseline. Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFN α . KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PegIFN α : Peginterferon alfa-2a; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko								

Die Behandlungsdauer mit Bulevirtid in der Studie 201 [HDV] war mit 24 Wochen kurz und zur Woche 48, d. h. 24 Wochen nach Ende der Behandlung mit Bulevirtid mit HBV-Begleittherapie PegIFN α einen signifikanten Nachteil gegenüber der Kontrollgruppe. Demgegenüber sieht man in der Studie 203 mit deutlicher längerer Behandlungszeit einen positiven Effekt von Bulevirtid. Das entspricht auch der Einschätzung der EMA, die eine längere Behandlungszeit in Betracht zieht.[47]

In Studie MYR 201 [HDV] wurden numerische Unterschiede zwischen den Gruppen identifiziert. Signifikante Unterschiede traten nicht auf.

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

- Virologisches und biochemisches Ansprechen (HDV-RNA-Ansprechen und ALT-Normalisierung) – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir

Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Morbidity: Virologisches und biochemisches Ansprechen – Anteil Patienten mit HDV-RNA-Ansprechen und ALT-Normalisierung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)

Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir	BSC mit Tenofovir	Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir vs. BSC mit Tenofovir
-------------------------------	-------------------	---

N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
Woche 24 (Ende der Behandlung)							
28	6 (21,4)	28	0 (0,0) ²	13,00 [0,77; 220,29]	16,47 [0,88; 308,09]	0,21 [0,06; 0,37]	0,0102
Woche 48 (Ende der Beobachtung)							
28	2 (7,1)	28	0 (0,0) ²	5,00 [0,25; 99,67]	5,38 [0,25; 117,25]	0,07 [-0,02; 0,17]	0,1535
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests							
2) Non-Responder Imputation in drei Patienten							
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets. Das virologische und biochemische Ansprechen wurde definiert als HDV-RNA-Ansprechen mit gleichzeitiger ALT-Normalisierung KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko							

In Studie MYR 202 war das virologische und biochemische Ansprechen (Anteil Patienten mit HDV-RNA-Ansprechen und ALT-Normalisierung) in der Interventionsgruppe mit Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir zum Ende des Behandlungszeitraums (Woche 24) statistisch signifikant besser als in der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir. Es zeigten 21,4 % der Patienten, die mit Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir behandelt wurden, virologisches und biochemisches Ansprechen. Von den mit BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir behandelten Patienten zeigte hingegen keiner ein entsprechendes Ansprechen. Das RR beträgt 13,00 (95%-KI: [0,77; 220,29]), die OR 16,47 (95%-KI: [0,88; 308,09]) zugunsten von Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,0102$).

Hingegen gab es zu Woche 48 keinen signifikanten Unterschied bezüglich des virologischen und biochemischen Ansprechens zwischen der Interventionsgruppe mit Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir und der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir.

- Virologisches und biochemisches Ansprechen (HDV-RNA-Ansprechen und ALT-Normalisierung) – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α

Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Morbidity: Virologisches und biochemisches Ansprechen – Anteil Patienten mit HDV-RNA-Ansprechen und ALT-Normalisierung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)

Intervention	BSC mit PegIFN α	Intervention vs. BSC mit PegIFN α
--------------	-------------------------	--

	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
HDV-RNA-Ansprechen und ALT-Normalisierung, Woche 24								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	5 (33,3) ²	15	0 (0,0)	11,00 [0,66; 182,87]	16,24 [0,81; 325,88]	0,33 [0,09; 0,57]	0,0160
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	1 (6,7)	15	0 (0,0)	3,00 [0,13; 68,26]	3,21 [0,12; 85,20]	0,07 [-0,06; 0,19]	0,3173
HDV-RNA-Ansprechen und ALT-Normalisierung, Woche 48 (Ende der Behandlung)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	8 (53,3) ²	15	2 (13,3)	4,00 [1,01; 15,81]	7,43 [1,23; 45,01]	0,40 [0,09; 0,71]	0,0223
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	4 (26,7)	15	2 (13,3)	2,00 [0,43; 9,32]	2,36 [0,36; 15,45]	0,13 [-0,15; 0,42]	0,3694
HDV-RNA-Ansprechen und ALT-Normalisierung, Woche 72 (Ende der Beobachtung)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	3 (20,0) ³	15	0 (0,0) ⁴	7,00 [0,39; 124,83]	8,68 [0,41; 184,28]	0,20 [-0,00; 0,40]	0,0726
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	7 (46,7) ⁵	15	0 (0,0) ⁴	15,00 [0,93; 241,20]	27,35 [1,39; 539,83]	0,47 [0,21; 0,72]	0,0030
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests 2) Non-Responder Imputation in einem Patienten 3) Non-Responder Imputation in drei Patienten 4) Non-Responder Imputation in fünf Patienten 5) Non-Responder Imputation in zwei Patienten								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets. Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFN α . KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PegIFN α : Peginterferon alfa-2a; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko								

Hinsichtlich des virologischen und biochemischen Ansprechens, definiert als HDV-RNA-Ansprechen und ALT-Normalisierung, zeigte sich zu Woche 24 und 48 ein signifikanter Vorteil für die Interventionsgruppe mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α gegenüber der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Zum Ende des Behandlungszeitraums (Woche 48) lag der Anteil der mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α behandelten Patienten mit HDV-RNA-Ansprechen und ALT-Normalisierung bei 53,3 % gegenüber 13,3 % in der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (RR = 4,00, 95%-KI: [1,01; 15,81]; OR = 7,43, 95%-KI: [1,23; 45,01]; p = 0,0223).

Zwischen der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α und der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α war das adjustierte HDV-RNA-Ansprechen und ALT-Normalisierung zu Woche 24 und Woche 48 nicht signifikant unterschiedlich.

Zum Ende des Beobachtungszeitraums (Woche 72) war das HDV-RNA-Ansprechen und ALT-Normalisierung in der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie

PegIFN α signifikant besser als in der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Zu Woche 72 gab es jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des Anteils der Patienten mit adjustiertem HDV-RNA-Ansprechen und ALT-Normalisierung.

Ergänzende Analysen

Für die Studie MYR 201 lagen für diesen Endpunkt keine Daten vor.

3. HDV-RNA-Änderung gegenüber Baseline

- HDV-RNA-Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt) – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir

Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HDV-RNA-Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)

Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir			BSC mit Tenofovir			Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir vs. BSC mit Tenofovir	
N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert ¹	SMD [95%-KI]
Woche 1							
25	5,34 (1,12)	0,11 (0,11)	26	5,33 (1,36)	-0,08 (0,10)	0,19 [-0,11; 0,49] 0,2067	0,35 [-0,20; 0,91]
Woche 2							
25	5,34 (1,12)	-0,38 (0,15)	24	5,42 (1,45)	-0,30 (0,15)	-0,08 [-0,51; 0,35] 0,7254	-0,10 [-0,66; 0,46]
Woche 4							
27	5,35 (1,16)	-0,60 (0,13)	27	5,41 (1,38)	-0,12 (0,13)	-0,49 [-0,85; -0,12] 0,0096	-0,72 [-1,27; -0,17]
Woche 8							
27	5,35 (1,16)	-0,83 (0,17)	25	5,32 (1,39)	-0,10 (0,18)	-0,73 [-1,24; -0,22] 0,0058	-0,79 [-1,35; -0,23]
Woche 12							
27	5,35 (1,16)	-1,25 (0,16)	26	5,31 (1,36)	-0,19 (0,16)	-1,07 [-1,51; -0,62] <,0001	-1,29 [-1,88; -0,70]
Woche 16							
27	5,35 (1,16)	-1,59 (0,19)	25	5,30 (1,39)	-0,26 (0,20)	-1,32 [-1,87; -0,78] <,0001	-1,33 [-1,93; -0,73]
Woche 20							

Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir			BSC mit Tenofovir			Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir vs. BSC mit Tenofovir	
N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert ¹	SMD [95%-KI]
27	5,35 (1,16)	-1,64 (0,20)	24	5,27 (1,41)	-0,50 (0,21)	-1,14 [-1,73; -0,54] 0,0004	-1,06 [-1,65; -0,47]
Woche 24 (Ende der Behandlung)							
27	5,35 (1,16)	-1,91 (0,20)	25	5,27 (1,38)	-0,19 (0,21)	-1,72 [-2,30; -1,14] <,0001	-1,62 [-2,25; -0,99]
Woche 25							
24	5,33 (1,15)	-1,82 (0,26)	22	5,18 (1,44)	-0,30 (0,27)	-1,52 [-2,28; -0,76] 0,0002	-1,17 [-1,80; -0,55]
Woche 26							
24	5,31 (1,17)	-1,93 (0,27)	22	5,20 (1,45)	-0,45 (0,28)	-1,48 [-2,27; -0,69] 0,0005	-1,10 [-1,72; -0,48]
Woche 28							
27	5,35 (1,16)	-1,58 (0,23)	24	5,27 (1,41)	-0,11 (0,24)	-1,47 [-2,15; -0,80] <,0001	-1,21 [-1,81; -0,61]
Woche 36							
27	5,35 (1,16)	-0,46 (0,20)	24	5,27 (1,41)	-0,16 (0,22)	-0,30 [-0,89; 0,30] 0,3235	-0,28 [-0,83; 0,28]
Woche 48 (Ende der Beobachtung)							
27	5,35 (1,16)	-0,23 (0,16)	24	5,28 (1,41)	0,06 (0,17)	-0,29 [-0,76; 0,18] 0,2228	-0,34 [-0,90; 0,21]
1) p-Wert der ANCOVA							
Log ₁₀ -transformierte Daten. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets. KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g							

In Studie MYR 202 zeigte die ANCOVA-Analyse der HDV-RNA-Änderung, dass die Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir zu den untersuchten Zeitpunkten ab Woche 4 bis Woche 26 eine signifikant stärkere HDV-RNA-Verringerung gegenüber Baseline erreichten als die Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir. Zu Woche 36 und Woche 48 bestand hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe bezüglich der HDV-RNA-Änderung gegenüber Baseline. Der zeitliche Verlauf der HDV-RNA-Änderung gegenüber Baseline ist in Abbildung 4-2 dargestellt.

- HDV-RNA-Änderung gegenüber Baseline – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α

Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HDV-RNA-Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)

	Intervention			BSC mit PegIFN α			Intervention vs. BSC mit PegIFN α	
	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert ¹	SMD [95%-KI]
Woche 2								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	5,72 (1,57)	-0,04 (0,13)	15	5,22 (1,15)	-0,21 (0,13)	0,17 [-0,22; 0,56] 0,3702	0,32 [-0,40; 1,04]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	5,13 (1,46)	-0,47 (0,14)	15	5,22 (1,15)	-0,17 (0,14)	-0,30 [-0,71; 0,11] 0,1495	-0,53 [-1,26; 0,20]
Woche 4								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	5,72 (1,57)	-0,31 (0,23)	15	5,22 (1,15)	-0,92 (0,23)	0,61 [-0,05; 1,28] 0,0701	0,67 [-0,07; 1,41]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	5,13 (1,46)	-1,52 (0,20)	15	5,22 (1,15)	-0,88 (0,20)	-0,65 [-1,21; -0,08] 0,0272	-0,83 [-1,58; -0,08]
Woche 8								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	5,72 (1,57)	-1,27 (0,24)	15	5,22 (1,15)	-1,33 (0,24)	0,06 [-0,64; 0,76] 0,8661	0,06 [-0,66; 0,78]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	5,13 (1,46)	-2,61 (0,30)	15	5,22 (1,15)	-1,37 (0,30)	-1,24 [-2,11; -0,37] 0,0071	-1,04 [-1,80; -0,27]
Woche 12								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	5,72 (1,57)	-1,66 (0,37)	15	5,22 (1,15)	-1,35 (0,37)	-0,32 [-1,41; 0,78] 0,5589	-0,21 [-0,93; 0,51]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	5,13 (1,46)	-3,38 (0,41)	15	5,22 (1,15)	-1,37 (0,41)	-2,01 [-3,21; -0,81] 0,0019	-1,22 [-2,00; -0,44]
Woche 16								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	5,72 (1,57)	-1,66 (0,46)	15	5,22 (1,15)	-1,60 (0,46)	-0,07 [-1,41; 1,28] 0,9187	-0,04 [-0,75; 0,68]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	5,13 (1,46)	-3,76 (0,43)	15	5,22 (1,15)	-1,58 (0,43)	-2,18 [-3,43; -0,92] 0,0014	-1,26 [-2,05; -0,48]
Woche 20								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	5,72 (1,57)	-1,80 (0,42)	15	5,22 (1,15)	-1,04 (0,42)	-0,76 [-2,00; 0,48] 0,2187	-0,45 [-1,17; 0,28]

	Intervention			BSC mit PegIFN α			Intervention vs. BSC mit PegIFN α	
	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert ¹	SMD [95%-KI]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	5,13 (1,46)	-4,16 (0,38)	15	5,22 (1,15)	-0,94 (0,38)	-3,22 [-4,34; -2,11] <,0001	-2,11 [-3,00; -1,21]
Woche 24								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	14	5,88 (1,49)	-1,80 (0,45)	15	5,22 (1,15)	-1,28 (0,44)	-0,51 [-1,83; 0,80] 0,4300	-0,29 [-1,02; 0,44]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	5,13 (1,46)	-4,27 (0,37)	15	5,22 (1,15)	-1,13 (0,37)	-3,14 [-4,22; -2,06] <,0001	-2,13 [-3,02; -1,23]
Woche 28								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	14	5,88 (1,49)	-2,02 (0,48)	14	5,14 (1,15)	-1,40 (0,48)	-0,63 [-2,06; 0,81] 0,3776	-0,33 [-1,08; 0,42]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	5,13 (1,46)	-4,43 (0,39)	14	5,14 (1,15)	-1,24 (0,41)	-3,19 [-4,35; -2,02] <,0001	-2,03 [-2,92; -1,13]
Woche 32								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	14	5,88 (1,49)	-2,27 (0,41)	14	5,14 (1,15)	-1,32 (0,41)	-0,95 [-2,17; 0,28] 0,1250	-0,58 [-1,34; 0,17]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	5,13 (1,46)	-4,55 (0,33)	14	5,14 (1,15)	-1,20 (0,34)	-3,35 [-4,33; -2,36] <,0001	-2,52 [-3,50; -1,55]
Woche 40								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	14	5,88 (1,49)	-2,52 (0,46)	13	5,25 (1,12)	-1,66 (0,48)	-0,87 [-2,27; 0,53] 0,2135	-0,48 [-1,24; 0,29]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	5,13 (1,46)	-4,75 (0,39)	13	5,25 (1,12)	-1,55 (0,42)	-3,20 [-4,39; -2,01] <,0001	-2,03 [-2,94; -1,12]
Woche 48 (Ende der Behandlung)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	14	5,88 (1,49)	-2,50 (0,49)	15	5,22 (1,15)	-1,68 (0,47)	-0,81 [-2,23; 0,61] 0,2522	-0,42 [-1,16; 0,31]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	5,13 (1,46)	-4,71 (0,41)	15	5,22 (1,15)	-1,51 (0,41)	-3,20 [-4,38; -2,02] <,0001	-1,98 [-2,86; -1,11]
Woche 50								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	14	5,88 (1,49)	-2,50 (0,55)	12	5,44 (0,93)	-1,75 (0,60)	-0,76 [-2,46; 0,95] 0,3670	-0,35 [-1,13; 0,43]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	14	5,23 (1,46)	-4,17 (0,52)	12	5,44 (0,93)	-1,62 (0,57)	-2,55 [-4,15; -0,95] 0,0032	-1,25 [-2,10; -0,41]
Woche 52								

	Intervention			BSC mit PegIFN α			Intervention vs. BSC mit PegIFN α	
	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert ¹	SMD [95%-KI]
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	14	5,88 (1,49)	-2,05 (0,59)	12	5,44 (0,93)	-1,80 (0,64)	-0,25 [-2,08; 1,57] 0,7755	-0,11 [-0,88; 0,66]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	14	5,23 (1,46)	-3,94 (0,60)	12	5,44 (0,93)	-1,65 (0,65)	-2,30 [-4,14; -0,45] 0,0167	-0,98 [-1,80; -0,17]
Woche 56								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	14	5,88 (1,49)	-1,43 (0,44)	10	5,28 (0,91)	-0,49 (0,53)	-0,94 [-2,39; 0,51] 0,1903	-0,54 [-1,37; 0,28]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	14	5,23 (1,46)	-3,87 (0,63)	10	5,28 (0,91)	-0,46 (0,74)	-3,41 [-5,43; -1,38] 0,0021	-1,40 [-2,30; -0,50]
Woche 60								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	14	5,88 (1,49)	-1,08 (0,30)	10	5,43 (0,86)	-0,35 (0,35)	-0,72 [-1,69; 0,24] 0,1325	-0,63 [-1,46; 0,20]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	14	5,23 (1,46)	-4,01 (0,46)	10	5,43 (0,86)	-0,26 (0,55)	-3,75 [-5,24; -2,26] <,0001	-2,09 [-3,10; -1,09]
Woche 72 (Ende der Beobachtung)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	12	5,83 (1,58)	-1,36 (0,27)	10	5,43 (0,86)	-0,10 (0,30)	-1,26 [-2,11; -0,41] 0,0060	-1,27 [-2,19; -0,35]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	13	5,20 (1,52)	-3,97 (0,42)	10	5,43 (0,86)	-0,03 (0,48)	-3,95 [-5,27; -2,62] <,0001	-2,51 [-3,61; -1,41]
1) p-Wert der ANCOVA								
Log ₁₀ -transformierte Daten. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets. Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFN α . KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; PegIFN α : Peginterferon alfa-2a; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g								

In Studie MYR 203 ergab die ANCOVA-Analyse der HDV-RNA-Änderung, dass die Patienten der Interventionsgruppe mit Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α ab Woche 4 bis zum Ende des Follow-up-Zeitraums (Woche 72) zu allen untersuchten Zeitpunkten eine signifikant stärkere HDV-RNA-Verringerung gegenüber Baseline erreichten als die Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Der zeitliche Verlauf der HDV-RNA-Änderung gegenüber Baseline ist in Abbildung 4-4 dargestellt.

Hingegen wurde in der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α nur in Woche 72 ein signifikanter Vorteil zugunsten von Bulevirtid 2 mg bezüglich der HDV-RNA-Änderung gegenüber Baseline erreicht, der sich auf eine LS-MWD von $-1,26$ (95%-KI: $[-2,11; -0,41]$) im Vergleich zur Kontrollgruppe belief (p = 0,0060). Die SMD nach Hedges' g beträgt $-1,27$ (95%-KI: $[-2,19; -0,35]$) zugunsten von Bulevirtid 2 mg. Der zeitliche Verlauf der HDV-RNA-Änderung gegenüber Baseline ist in Abbildung 4-3 dargestellt.

Ergänzende Analysen

In der Studie MYR 201 [HDV] wurden nur jeweils 8 Patienten untersucht. Der Stichprobenumfang ist nicht ausreichend, um Analysen auf Basis linearer Modelle interpretieren zu können, da die Annahme der Normalverteilung nicht geprüft werden kann.

- HDV-RNA-Änderung gegenüber Baseline (MMRM) – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir

Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HDV-RNA-Änderung gegenüber Baseline (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)

Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir			BSC mit Tenofovir			Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir vs. BSC mit Tenofovir	
N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert ¹	SMD [95%-KI]
Bis Woche 24 (Ende der Behandlung)							
27	5,35 (1,16)	-1,00 (0,06)	28	5,39 (1,35)	-0,21 (0,06)	-0,79 [-0,95; -0,62] <,0001	-2,50 [-3,20; -1,79]
Bis Woche 48 (Ende der Beobachtung)							
27	5,35 (1,16)	-1,07 (0,12)	28	5,39 (1,35)	-0,20 (0,13)	-0,87 [-1,03; -0,72] <,0001	-2,97 [-3,73; -2,20]
1) p-Wert des gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM)							
Log ₁₀ -transformierte Daten. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets. KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g							

In Studie MYR 202 zeigte die MMRM-Analyse der HDV-RNA-Änderung, dass die Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir sowohl zu Woche 24 als auch zu Woche 48 eine signifikant stärkere HDV-RNA-Verringerung gegenüber Baseline erreichten als die Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir. Zum Ende des Behandlungszeitraums (Woche 24) betrug die LS-

MWD der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir $-0,79$ (95%-KI: $[-0,95; -0,62]$, $p < 0,0001$) im Vergleich zur Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir. Die SMD nach Hedges' g beträgt $-2,50$ (95%-KI: $[-3,20; -1,79]$) zugunsten von Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir. Der zeitliche Verlauf der HDV-RNA-Änderung gegenüber Baseline ist in Abbildung 4-2 dargestellt.

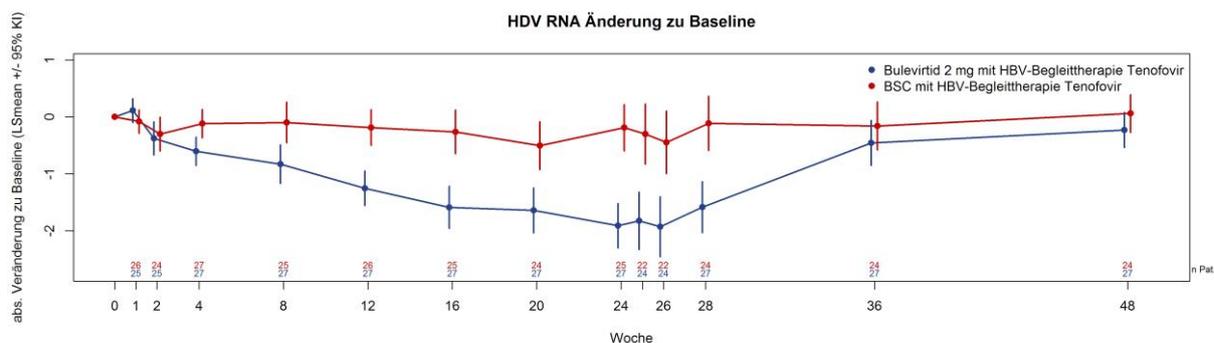


Abbildung 4-2: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HDV-RNA-Änderung gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)

- HDV-RNA-Änderung gegenüber Baseline (MMRM) – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α

Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HDV-RNA-Änderung gegenüber Baseline (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)

	Intervention			BSC mit PegIFN α			Intervention vs. BSC mit PegIFN α	
	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert ¹	SMD [95%-KI]
Bis Woche 24								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	5,72 (1,57)	-1,22 (0,17)	15	5,22 (1,15)	-1,10 (0,17)	-0,12 [-0,49; 0,25] 0,5192	-0,23 [-0,95; 0,49]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	5,13 (1,46)	-2,88 (0,20)	15	5,22 (1,15)	-1,06 (0,20)	-1,81 [-2,18; -1,45] <,0001	-3,49 [-4,63; -2,36]
Bis Woche 48 (Ende der Behandlung)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	5,72 (1,57)	-1,61 (0,13)	15	5,22 (1,15)	-1,24 (0,13)	-0,37 [-0,69; -0,04] 0,0289	-0,78 [-1,52; -0,04]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	5,13 (1,46)	-3,49 (0,17)	15	5,22 (1,15)	-1,17 (0,18)	-2,31 [-2,63; -2,00]	-5,15 [-6,63; -3,66]

	Intervention			BSC mit PegIFN α			Intervention vs. BSC mit PegIFN α	
	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert ¹	SMD [95%-KI]
PegIFN α							<,0001	
Bis Woche 72 (Ende der Beobachtung)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	5,72 (1,57)	-1,62 (0,17)	15	5,22 (1,15)	-1,15 (0,17)	-0,47 [-0,76; -0,18] 0,0014	-1,14 [-1,92; -0,37]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	5,13 (1,46)	-3,61 (0,19)	15	5,22 (1,15)	-1,06 (0,19)	-2,54 [-2,84; -2,25] <,0001	-5,95 [-7,62; -4,29]
1) p-Wert des gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM)								
Log ₁₀ -transformierte Daten. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets. Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFN α . KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; PegIFN α : Peginterferon alfa-2a; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g								

In Studie MYR 203 ergab die MMRM-Analyse der HDV-RNA-Änderung, dass die Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α zu Woche 48 und Woche 72 eine signifikant stärkere HDV-RNA-Verringerung gegenüber Baseline erreichten als die Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Zum Ende des Behandlungszeitraums (Woche 48) betrug die LS-MWD der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α -0,37 (95%-KI: [-0,69; -0,04], p = 0,0289) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die SMD nach Hedges' g beträgt -0,78 (95%-KI: [-1,52; -0,04]) zugunsten von Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α . Der zeitliche Verlauf der HDV-RNA-Änderung gegenüber Baseline ist in Abbildung 4-3 dargestellt.

Die Patienten der Interventionsgruppe mit der Kombination Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α zeigten zu allen analysierten Zeitpunkten durchgängig einen signifikanten Vorteil bezüglich der HDV-RNA-Änderung gegenüber Baseline im Vergleich zu den Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (jeweils p < 0,0001). Der zeitliche Verlauf der HDV-RNA-Änderung gegenüber Baseline ist in Abbildung 4-4 dargestellt.

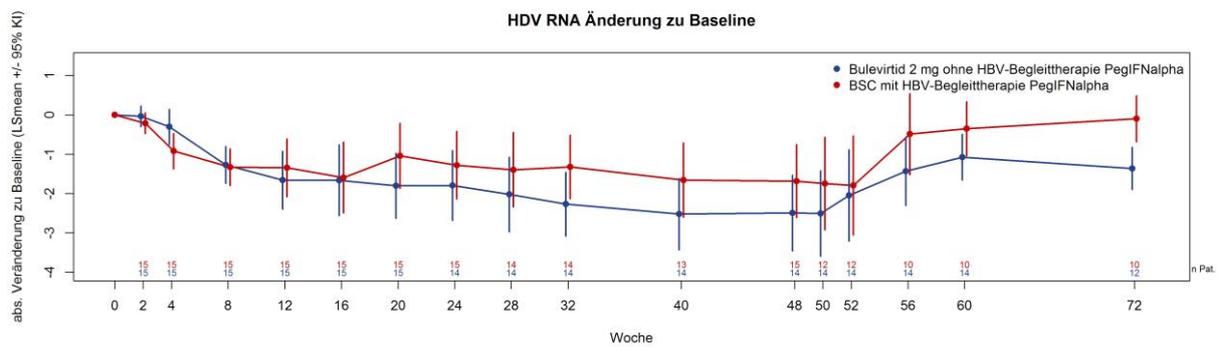


Abbildung 4-3: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HDV-RNA-Änderung gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α vs. BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)

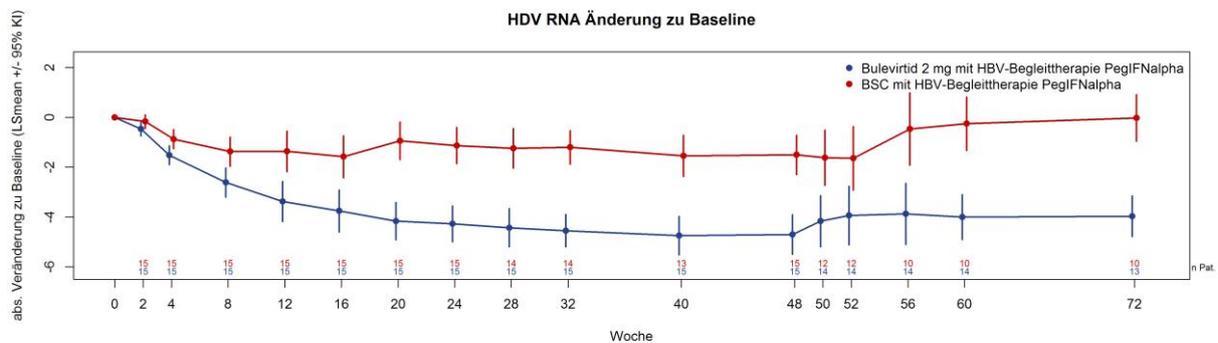


Abbildung 4-4: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HDV-RNA-Änderung gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α vs. BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)

Ergänzende Analysen

In der Studie MYR 201 [HDV] wurden nur jeweils 8 Patienten untersucht. Der Stichprobenumfang ist nicht ausreichend, um Analysen auf Basis linearer Modelle interpretieren zu können, da die Annahme der Normalverteilung nicht geprüft werden kann.

4. HBV-DNA-Ansprechen (Ergänzender Endpunkt)

- HBV-DNA-Ansprechen – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HBV-DNA-Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)

Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir		BSC mit Tenofovir		Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir vs. BSC mit Tenofovir			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
Woche 24 (Ende der Behandlung)							
28	22 (78,6)	28	18 (64,3) ²	1,22 [0,87; 1,71]	2,04 [0,62; 6,69]	0,14 [-0,09; 0,38]	0,2410
Woche 48 (Ende der Beobachtung)							
28	19 (67,9)	28	16 (57,1) ³	1,19 [0,79; 1,79]	1,58 [0,53; 4,71]	0,11 [-0,14; 0,36]	0,3592
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests							
2) Non-Responder Imputation in drei Patienten							
3) Non-Responder Imputation in vier Patienten							
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets.							
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko							

In Studie MYR 202 erreichten 78,6 % der Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir und 64,3 % der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir ein HBV-DNA-Ansprechen zu Woche 24. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p = 0,2410$). Das RR beträgt 1,22 (95%-KI: [0,87; 1,71]). Auch am Ende der Beobachtungszeit zu Woche 48 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,3592$).

- HBV-DNA-Ansprechen – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α

Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HBV-DNA-Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)

Intervention		BSC mit PegIFN α		Intervention vs. BSC mit PegIFN α			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹

	Intervention		BSC mit PegIFN α		Intervention vs. BSC mit PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
Woche 24								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	5 (33,3) ²	15	5 (33,3)	1,00 [0,36; 2,75]	1,00 [0,22; 4,56]	0,00 [-0,34; 0,34]	1,0000
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	8 (53,3)	15	5 (33,3)	1,60 [0,68; 3,77]	2,29 [0,52; 10,01]	0,20 [-0,15; 0,55]	0,2772
Woche 48 (Ende der Behandlung)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	5 (33,3) ²	15	4 (26,7)	1,25 [0,41; 3,77]	1,38 [0,29; 6,60]	0,07 [-0,26; 0,39]	0,6953
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	11 (73,3)	15	4 (26,7)	2,75 [1,13; 6,72]	7,56 [1,50; 38,15]	0,47 [0,15; 0,78]	0,0120
Woche 72 (Ende der Beobachtung)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	6 (40,0) ³	15	5 (33,3) ⁴	1,20 [0,47; 3,09]	1,33 [0,30; 5,91]	0,07 [-0,28; 0,41]	0,7095
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	10 (66,7)	15	5 (33,3)	2,00 [0,90; 4,45]	4,00 [0,88; 18,26]	0,33 [-0,00; 0,67]	0,0726
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests 2) Non-Responder Imputation in einem Patienten 3) Non-Responder Imputation in drei Patienten 4) Non-Responder Imputation in fünf Patienten								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets. Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFN α . KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PegIFN α : Peginterferon alfa-2a; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko								

In Studie MYR 203 war das HBV-DNA-Ansprechen in der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α zu keinem der analysierten Zeitpunkte statistisch signifikant besser als in der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Die Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α zeigt zu Woche 24 und Woche 72 ebenfalls keinen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich des HBV-DNA-Ansprechens gegenüber der Kontrollgruppe.

Zum Ende des Behandlungszeitraums (Woche 48) war das HBV-DNA-Ansprechen in der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α signifikant besser als in der Kontrollgruppe. Es erreichten 73,3 % der Patienten, die mit Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α behandelt wurden, ein HBV-DNA-Ansprechen, bei den mit BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α behandelten Patienten belief sich der entsprechende Anteil auf 26,7 %. Das RR beträgt 2,75 (95%-KI: [1,13; 6,72]), die OR 7,56 (95%-KI: [1,50; 38,15]) zugunsten von Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Der Unterschied ist statistisch signifikant (p = 0,0120).

Ergänzende Analysen

Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Morbidität: Virologisches Ansprechen – HBV-DNA-Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 201 [HDV])

	Intervention		BSC mit PegIFN α		Intervention vs. BSC mit PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
Woche 12								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	1 (12,5)	8	1 (12,5)	1,00 [0,07; 13,37]	1,00 [0,05; 19,36]	0,00 [-0,32; 0,32]	1,0000
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	5 (62,5)	8	1 (12,5)	5,00 [0,74; 33,78]	11,67 [0,92; 147,56]	0,50 [0,94; 0,91]	0,0455
Woche 24 (Ende der Behandlung mit Bulevirtid)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	2 (25,0)	8	3 (37,5)	0,67 [0,15; 2,98]	0,56 [0,06; 4,76]	-0,13 [-0,58; 0,33]	0,6015
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	6 (75,0)	8	3 (37,5)	2,00 [0,75; 5,33]	5,00 [0,58; 42,80]	0,38 [-0,08; 0,83]	0,1432
Woche 48 (Ende der Behandlung mit PegIFNα)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	5 (62,5)	8	3 (37,5)	1,67 [0,59; 4,73]	2,78 [0,37; 21,03]	0,25 [-0,22; 0,72]	0,3329
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	4 (50,0)	8	3 (37,5)	1,33 [0,43; 4,13]	1,67 [0,23; 12,22]	0,13 [-0,36; 0,61]	0,6256
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets. Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFN α . KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PegIFN α : Peginterferon alfa-2a; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko								

In Studie MYR 201 [HDV] zeigten sich im Endpunkt HBV-DNA-Ansprechen keine signifikanten Unterschiede. In allen Fällen lag das 95% Konfidenzintervall des relativen Risikos nicht komplett unter- oder oberhalb der 1.

5. HBV-DNA-Änderung gegenüber Baseline (Ergänzender Endpunkt)

- HBV-DNA-Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt) – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir

Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HBV-DNA-Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)

Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir			BSC mit Tenofovir			Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir vs. BSC mit Tenofovir	
N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert ¹	SMD [95%-KI]
Woche 12							
27	0,69 (0,99)	-0,33 (0,12)	26	0,83 (0,96)	-0,15 (0,12)	-0,18 [-0,52; 0,16] 0,2846	-0,29 [-0,83; 0,25]
Woche 24 (Ende der Behandlung)							
27	0,69 (0,99)	-0,36 (0,14)	25	0,80 (0,97)	-0,28 (0,15)	-0,08 [-0,50; 0,34] 0,6973	-0,11 [-0,65; 0,44]
Woche 36							
27	0,69 (0,99)	0,02 (0,14)	24	0,83 (0,97)	-0,52 (0,15)	0,54 [0,12; 0,97] 0,0139	0,71 [0,14; 1,27]
Woche 48 (Ende der Beobachtung)							
27	0,69 (0,99)	-0,30 (0,13)	24	0,83 (0,97)	-0,18 (0,14)	-0,11 [-0,51; 0,28] 0,5606	-0,16 [-0,71; 0,39]
1) p-Wert der ANCOVA							
Log ₁₀ -transformierte Daten. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets. KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g							

In Studie MYR 202 zeigte die ANCOVA-Analyse der HBV-DNA-Änderung, dass die Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir einzig zu Woche 36 eine signifikant geringere HBV-DNA-Erhöhung gegenüber Baseline erreichten als die Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir. Die LS-MWD der Interventionsgruppe war 0,54 (95%-KI: [0,12; 0,97], p = 0,0139) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die SMD nach Hedges' g beträgt 0,71 (95%-KI: [0,14; 1,27]) zugunsten von Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir. Zu allen anderen untersuchten Zeitpunkten war die HBV-DNA-Änderung gegenüber Baseline zwischen Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir und der Kontrollgruppe nicht signifikant unterschiedlich. Der zeitliche Verlauf der HBV-DNA-Änderung gegenüber Baseline ist in Abbildung 4-5 dargestellt.

- HBV-DNA-Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt) – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HBV-DNA-Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)

	Intervention			BSC mit PegIFN α			Intervention vs. BSC mit PegIFN α	
	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert ¹	SMD [95%-KI]
Woche 2								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	1,72 (1,37)	0,06 (0,13)	15	0,97 (1,30)	-0,17 (0,13)	0,22 [-0,17; 0,62] 0,2581	0,41 [-0,31; 1,13]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	1,02 (1,19)	-0,06 (0,18)	15	0,97 (1,30)	-0,12 (0,18)	0,05 [-0,46; 0,56] 0,8369	0,07 [-0,64; 0,79]
Woche 4								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	1,72 (1,37)	-0,10 (0,19)	15	0,97 (1,30)	-0,21 (0,19)	0,11 [-0,44; 0,67] 0,6865	0,14 [-0,57; 0,86]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	1,02 (1,19)	-0,20 (0,23)	15	0,97 (1,30)	-0,13 (0,23)	-0,08 [-0,73; 0,58] 0,8082	-0,09 [-0,80; 0,63]
Woche 12								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	1,72 (1,37)	-0,36 (0,23)	15	0,97 (1,30)	0,06 (0,23)	-0,42 [-1,10; 0,25] 0,2089	-0,46 [-1,18; 0,27]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	1,02 (1,19)	-0,12 (0,25)	15	0,97 (1,30)	0,15 (0,25)	-0,27 [-1,01; 0,46] 0,4536	-0,27 [-0,99; 0,45]
Woche 24								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	14	1,74 (1,42)	-0,31 (0,23)	15	0,97 (1,30)	-0,06 (0,22)	-0,25 [-0,92; 0,42] 0,4441	-0,28 [-1,01; 0,45]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	1,02 (1,19)	-0,36 (0,21)	15	0,97 (1,30)	0,07 (0,21)	-0,43 [-1,03; 0,17] 0,1544	-0,52 [-1,25; 0,21]
Woche 32								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	14	1,74 (1,42)	-0,43 (0,26)	14	1,04 (1,32)	-0,40 (0,26)	-0,03 [-0,79; 0,73] 0,9360	-0,03 [-0,77; 0,71]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	1,02 (1,19)	-0,41 (0,18)	14	1,04 (1,32)	-0,24 (0,19)	-0,17 [-0,72; 0,37] 0,5240	-0,23 [-0,96; 0,50]
Woche 48 (Ende der Behandlung)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	14	1,74 (1,42)	-0,07 (0,35)	11	0,96 (1,36)	-0,09 (0,40)	0,02 [-1,11; 1,15] 0,9692	0,02 [-0,77; 0,80]

	Intervention			BSC mit PegIFN α			Intervention vs. BSC mit PegIFN α	
	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert ¹	SMD [95%-KI]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	14	0,92 (1,17)	-0,68 (0,20)	11	0,96 (1,36)	0,09 (0,22)	-0,77 [-1,39; -0,15] 0,0176	-1,00 [-1,84; -0,16]
Woche 60								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	14	1,74 (1,42)	0,20 (0,43)	10	1,18 (1,35)	-0,16 (0,51)	0,36 [-1,03; 1,75] 0,5953	0,22 [-0,60; 1,03]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	14	0,92 (1,17)	-0,02 (0,29)	10	1,18 (1,35)	-0,01 (0,34)	-0,00 [-0,95; 0,94] 0,9927	-0,00 [-0,82; 0,81]
Woche 72 (Ende der Beobachtung)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	12	1,91 (1,44)	-0,16 (0,24)	10	1,18 (1,35)	-0,27 (0,28)	0,10 [-0,65; 0,86] 0,7842	0,11 [-0,73; 0,95]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	13	0,99 (1,19)	-0,37 (0,15)	10	1,18 (1,35)	-0,01 (0,19)	-0,36 [-0,86; 0,14] 0,1498	-0,60 [-1,44; 0,25]
1) p-Wert der ANCOVA								
Log ₁₀ -transformierte Daten. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets. Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFN α . KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; PegIFN α : Peginterferon alfa-2a; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g								

In Studie MYR 203 ergab die ANCOVA-Analyse der HBV-DNA-Änderung, dass die Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α zu keinem der untersuchten Zeitpunkte während des Studienzeitraums eine signifikant stärkere HBV-DNA-Änderung gegenüber Baseline erreichten als die Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Der zeitliche Verlauf der HBV-DNA-Änderung gegenüber Baseline ist in Abbildung 4-6 dargestellt.

Die Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α erreichten zum Ende des Behandlungszeitraums (Woche 48) eine signifikant stärkere HBV-DNA-Verringerung gegenüber Baseline als die Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Die LS-MWD der Interventionsgruppe war -0,77 (95%-KI: [-1,39; -0,15], p = 0,0176) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die SMD nach Hedges' g beträgt -1,00 (95%-KI: [-1,84; -0,16]) zugunsten von Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Zu allen anderen untersuchten Zeitpunkten war die HBV-DNA-Änderung gegenüber Baseline zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe nicht

signifikant unterschiedlich. Der zeitliche Verlauf der HDV-RNA-Änderung gegenüber Baseline ist in Abbildung 4-7 dargestellt.

Ergänzende Analysen

In der Studie MYR 201 [HDV] wurden nur jeweils 8 Patienten untersucht. Der Stichprobenumfang ist nicht ausreichend, um Analysen auf Basis linearer Modelle interpretieren zu können, da die Annahme der Normalverteilung nicht geprüft werden kann.

- HBV-DNA-Änderung gegenüber Baseline (MMRM) – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir

Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HBV-DNA-Änderung gegenüber Baseline (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)

Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir			BSC mit Tenofovir			Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir vs. BSC mit Tenofovir	
N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert ¹	SMD [95%-KI]
Bis Woche 24 (Ende der Behandlung)							
27	0,69 (0,99)	-0,38 (0,13)	26	0,83 (0,96)	-0,24 (0,14)	-0,14 [-0,41; 0,12] 0,2885	-0,29 [-0,83; 0,25]
Bis Woche 48 (Ende der Beobachtung)							
27	0,69 (0,99)	-0,25 (0,07)	26	0,83 (0,96)	-0,29 (0,07)	0,03 [-0,16; 0,23] 0,7525	0,09 [-0,45; 0,62]
1) p-Wert des gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM)							
Log ₁₀ -transformierte Daten. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets. KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g							

In Studie MYR 202 zeigte die MMRM-Analyse der HBV-DNA-Änderung, dass die Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir weder zu Woche 24, noch zu Woche 48 eine signifikant stärkere HBV-DNA-Änderung gegenüber Baseline erreichten als die Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir. Zum Ende des Behandlungszeitraums (Woche 24) betrug die LS-MWD der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe -0,14 (95%-KI: [-0,41; 0,12], p = 0,1885). Die SMD nach Hedges' g beträgt -0,29 (95%-KI: [-0,83; 0,25]). Der zeitliche Verlauf der HBV-DNA-Änderung gegenüber Baseline ist in Abbildung 4-5 dargestellt.

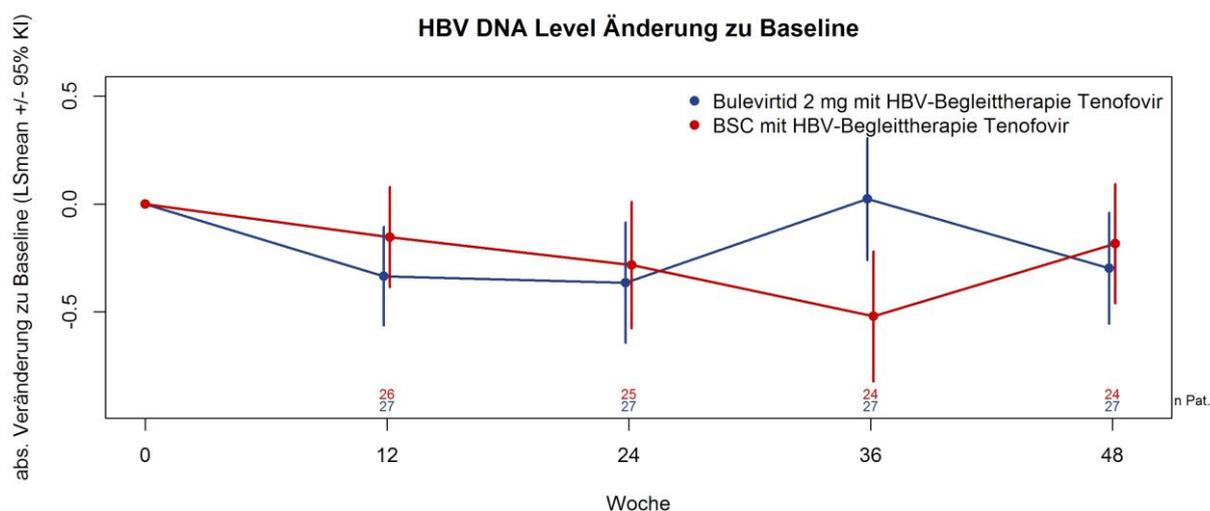


Abbildung 4-5: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HBV-DNA-Änderung gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)

- HBV-DNA-Änderung gegenüber Baseline (MMRM) – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HBV-DNA-Änderung gegenüber Baseline (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)

	Intervention			BSC mit PegIFN α			Intervention vs. BSC mit PegIFN α	
	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert ¹	SMD [95%-KI]
Bis Woche 24								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	1,72 (1,37)	-0,18 (0,10)	15	0,97 (1,30)	-0,10 (0,10)	-0,08 [-0,36; 0,19] 0,5522	-0,21 [-0,93; 0,51]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	1,02 (1,19)	-0,19 (0,11)	15	0,97 (1,30)	-0,00 (0,11)	-0,18 [-0,48; 0,12] 0,2362	-0,42 [-1,15; 0,30]
Bis Woche 48 (Ende der Behandlung)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	1,72 (1,37)	-0,20 (0,09)	15	0,97 (1,30)	-0,15 (0,10)	-0,05 [-0,32; 0,22] 0,7116	-0,13 [-0,85; 0,58]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	1,02 (1,19)	-0,29 (0,09)	15	0,97 (1,30)	-0,03 (0,09)	-0,26 [-0,50; -0,01] 0,0382	-0,74 [-1,48; -0,00]
Bis Woche 72 (Ende der Beobachtung)								

	Intervention			BSC mit PegIFN α			Intervention vs. BSC mit PegIFN α	
	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert ¹	SMD [95%-KI]
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	1,72 (1,37)	-0,16 (0,09)	15	0,97 (1,30)	-0,17 (0,10)	0,01 [-0,26; 0,28] 0,9449	0,02 [-0,69; 0,74]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	1,02 (1,19)	-0,28 (0,07)	15	0,97 (1,30)	-0,03 (0,08)	-0,25 [-0,46; -0,03] 0,0229	-0,81 [-1,56; -0,07]

1) p-Wert des gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM)

Log₁₀-transformierte Daten. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets. Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFN α .

KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; PegIFN α : Peginterferon alfa-2a; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g

In Studie MYR 203 ergab die MMRM-Analyse der HBV-DNA-Änderung, dass die Patienten der Interventionsgruppe mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α zu keinem der untersuchten Zeitpunkte eine signifikant stärkere HBV-DNA-Änderung gegenüber Baseline erreichten als die Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Der zeitliche Verlauf der HBV-DNA-Änderung gegenüber Baseline ist in Abbildung 4-6 dargestellt.

Zwischen den Patienten der Interventionsgruppe mit der Kombination Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α und den Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α war die HBV-DNA-Änderung gegenüber Baseline zu Woche 24 nicht signifikant unterschiedlich.

Zu Woche 48 und 72 erreichten die Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α hingegen eine signifikant stärkere HBV-DNA-Verringerung gegenüber Baseline (MMRM) als die Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Zum Ende des Behandlungszeitraums (Woche 48) betrug die LS-MWD der Interventionsgruppe -0,26 (95%-KI: [-0,50; -0,01], p = 0,0382) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die SMD nach Hedges' g beträgt -0,74 (95%-KI: [-1,48; -0,00]) zugunsten von Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α .

Der zeitliche Verlauf der HDV-RNA-Änderung gegenüber Baseline ist in Abbildung 4-7 dargestellt.

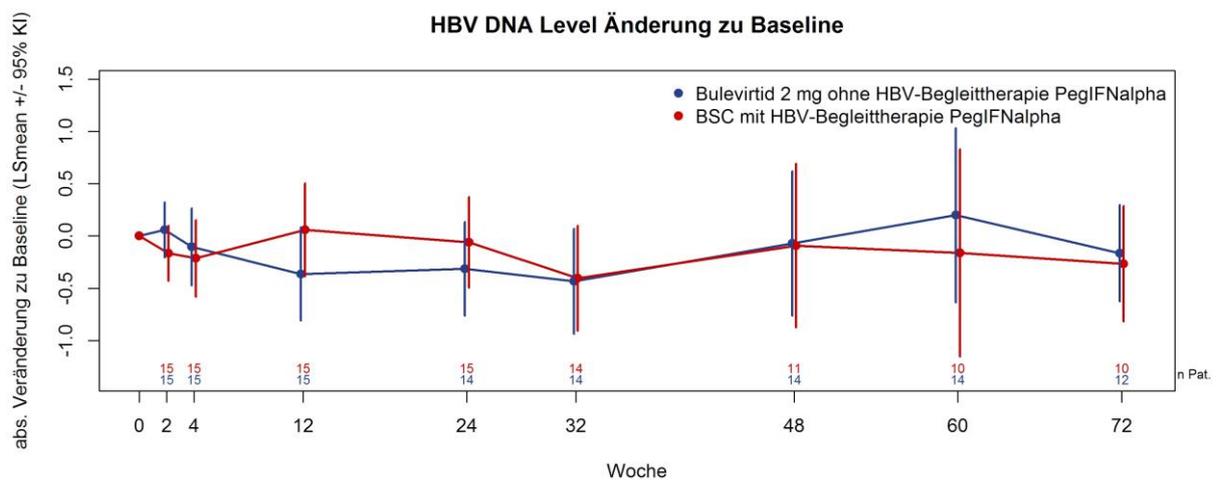


Abbildung 4-6: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HBV-DNA-Änderung gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α vs. BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)

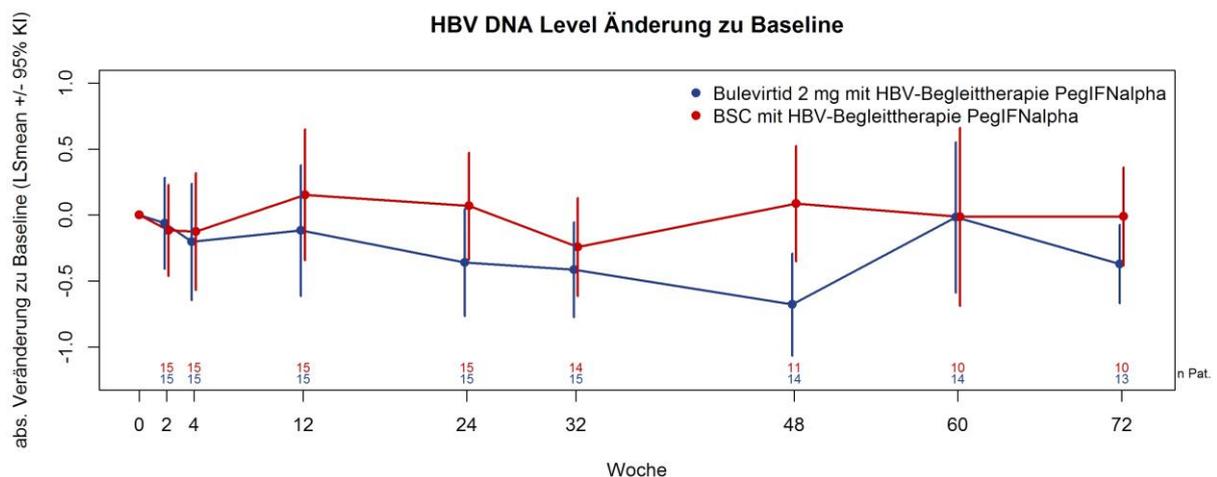


Abbildung 4-7: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für „Morbidity: Virologisches Ansprechen – HBV-DNA-Änderung gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α vs. BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)

Ergänzende Analysen

In der Studie MYR 201 [HDV] wurden nur jeweils 8 Patienten untersucht. Der Stichprobenumfang ist nicht ausreichend, um Analysen auf Basis linearer Modelle interpretieren zu können, da die Annahme der Normalverteilung nicht geprüft werden kann.

6. HBsAg-Ansprechen (Ergänzender Endpunkt)

- HBsAg-Ansprechen – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Morbidity: Serologisches Ansprechen – HBsAg-Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)

Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir		BSC mit Tenofovir		Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir vs. BSC mit Tenofovir			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
Woche 24 (Ende der Behandlung)							
28	1 (3,7) ²	28	0 (0,0) ³	3,00 [0,13; 70,64]	3,11 [0,12; 79,64]	0,04 [-0,03; 0,10]	0,3173
Woche 48 (Ende der Beobachtung)							
28	1 (3,7) ²	28	0 (0,0) ⁴	3,00 [0,13; 70,64]	3,11 [0,12; 79,64]	0,04 [-0,03; 0,10]	0,3173
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests 2) Non-Responder Imputation in einem Patienten 3) Non-Responder Imputation in drei Patienten 4) Non-Responder Imputation in vier Patienten							
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets, Analyse ohne Imputation fehlender Werte. KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko							

In Studie MYR 202 trat in den Wochen 4 bis 16 weder in der Interventionsgruppe mit Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir, noch in der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir HBsAg-Ansprechen auf. Zu allen weiteren untersuchten Zeitpunkten war der Anteil der Patienten mit HBsAg-Ansprechen zwischen diesen beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich.

- HBsAg-Ansprechen – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Morbidity: Serologisches Ansprechen – HBsAg-Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)

	Intervention	BSC mit PegIFN α	Intervention vs. BSC mit PegIFN α
--	--------------	-------------------------	--

	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
Woche 24								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0) ²	15	1 (6,7)	0,33 [0,01; 7,58]	0,31 [0,01; 8,28]	-0,07 [-0,19; 0,06]	0,3173
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	6 (40,0)	15	1 (6,7)	6,00 [0,82; 44,00]	9,33 [0,96; 90,94]	0,33 [0,06; 0,61]	0,0338
Woche 48 (Ende der Behandlung)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0) ²	15	0 (0,0)	1,00 [0,02; 47,38]	1,00 [0,02; 53,66]	0,00 [-0,00; 0,00]	n.b.
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	7 (46,7)	15	0 (0,0)	15,00 [0,93; 241,20]	27,35 [1,39; 539,83]	0,47 [0,21; 0,72]	0,0030
Woche 72 (Ende der Beobachtung)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0) ³	15	0 (0,0) ⁴	1,00 [0,02; 47,38]	1,00 [0,02; 53,66]	0,00 [-0,00; 0,00]	n.b.
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	6 (40,0) ⁵	15	0 (0,0) ⁴	13,00 [0,80; 212,02]	21,21 [1,07; 420,80]	0,40 [0,15; 0,65]	0,0071
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests 2) Non-Responder Imputation in einem Patienten 3) Non-Responder Imputation in drei Patienten 4) Non-Responder Imputation in fünf Patienten 5) Non-Responder Imputation in zwei Patienten								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets. Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFN α . KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PegIFN α : Peginterferon alfa-2a; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko								

In Studie MYR 203 bestand zu Woche 24 kein signifikanter Unterschied im HBsAg-Ansprechen zwischen der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α und der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Zu den Wochen 48 und 72 trat in keiner der beiden Behandlungsgruppen HBsAg-Ansprechen auf.

In der Interventionsgruppe mit Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α war das HBsAg-Ansprechen zu allen untersuchten Zeitpunkten statistisch signifikant besser als in der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . So zeigte sich am Ende des Behandlungszeitraums (Woche 48) bei 46,7 % der Patienten, die mit Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α behandelt wurden, ein HBsAg-Ansprechen. Von den mit BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α behandelten Patienten zeigte hingegen keiner ein HBsAg-Ansprechen. Das RR beträgt 15,00 (95%-KI: [0,93; 241,20]), die OR 27,35 (95%-KI: [1,39; 539,83]) zugunsten von Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,0030$).

Ergänzende Analysen

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Morbidity: Serologisches Ansprechen – HBsAg-Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 201 [HDV])

	Intervention		PegIFN α		Intervention vs. PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
Woche 12								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	0 (0,0)	8	1 (12,5)	0,33 [0,02; 7,14]	0,29 [0,01; 8,37]	-0,12 [-0,35; 0,10]	0,3173
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	0 (0,0)	8	1 (12,5)	0,33 [0,02; 7,14]	0,29 [0,01; 8,37]	-0,12 [-0,35; 0,10]	0,3173
Woche 24 (Ende der Behandlung mit Bulevirtid)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	0 (0,0)	8	3 (37,5)	0,14 [0,01; 2,39]	0,09 [0,00; 2,16]	-0,37 [-0,71; -0,04]	0,0628
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	1 (12,5)	8	3 (37,5)	0,33 [0,04; 2,56]	0,24 [0,02; 3,01]	-0,25 [-0,66; 0,16]	0,2636
Woche 48 (Ende der Behandlung mit Peginterferon alfa-2a)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	2 (25,0)	8	3 (37,5)	0,67 [0,15; 2,98]	0,56 [0,06; 4,76]	-0,13 [-0,58; 0,33]	0,3251
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	1 (12,5)	8	3 (37,5)	0,33 [0,04; 2,56]	0,24 [0,02; 3,01]	-0,25 [-0,66; 0,16]	0,2636
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets. Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFN α . KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PegIFN α : Peginterferon alfa-2a; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko								

In Studie MYR 201 [HDV] wurden numerische Unterschiede zwischen den Gruppen identifiziert. Signifikante Unterschiede traten nicht auf.

7. HBsAg-Änderung gegenüber Baseline (Ergänzender Endpunkt)

- HBsAg-Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt) – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Morbidity: Serologisches Ansprechen – HBsAg-Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)

Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir	BSC mit Tenofovir	Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir vs. BSC mit Tenofovir
-------------------------------	-------------------	---

N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert ¹	SMD [95%-KI]
Woche 4							
27	4,10 (0,41)	0,05 (0,02)	28	3,97 (0,63)	-0,02 (0,02)	0,07 [0,02; 0,13] 0,0142	0,67 [0,13; 1,22]
Woche 8							
27	4,10 (0,41)	0,05 (0,04)	26	3,96 (0,65)	0,01 (0,04)	0,04 [-0,06; 0,14] 0,4406	0,21 [-0,33; 0,75]
Woche 12							
27	4,10 (0,41)	0,05 (0,02)	26	3,96 (0,65)	0,01 (0,02)	0,04 [-0,03; 0,11] 0,2181	0,34 [-0,20; 0,88]
Woche 16							
27	4,10 (0,41)	0,01 (0,03)	25	3,95 (0,66)	0,01 (0,04)	0,01 [-0,09; 0,11] 0,9085	0,03 [-0,51; 0,58]
Woche 20							
27	4,10 (0,41)	0,04 (0,07)	24	3,94 (0,67)	-0,10 (0,07)	0,13 [-0,06; 0,33] 0,1725	0,38 [-0,17; 0,94]
Woche 24 (Ende der Behandlung)							
27	4,10 (0,41)	-0,05 (0,06)	25	3,95 (0,66)	0,02 (0,07)	-0,07 [-0,26; 0,12] 0,4670	-0,20 [-0,75; 0,34]
Woche 28							
26	4,08 (0,40)	-0,12 (0,06)	24	3,94 (0,67)	-0,08 (0,06)	-0,03 [-0,21; 0,14] 0,6873	-0,11 [-0,67; 0,44]
Woche 36							
27	4,10 (0,41)	-0,09 (0,05)	24	3,94 (0,67)	-0,09 (0,05)	-0,00 [-0,14; 0,14] 0,9802	-0,01 [-0,56; 0,54]
Woche 48 (Ende der Beobachtung)							
27	4,10 (0,41)	-0,14 (0,05)	24	3,97 (0,66)	-0,07 (0,05)	-0,07 [-0,20; 0,07] 0,3384	-0,27 [-0,82; 0,29]
1) p-Wert der ANCOVA							
Log ₁₀ -transformierte Daten. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets. KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g							

In Studie MYR 202 ergab die ANCOVA-Analyse der HBsAg-Änderung, dass sich bei den Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir zu Woche 4 eine HBsAg-Erhöhung gegenüber Baseline zeigt, die sich signifikant von der HBsAg-Verringerung bei den Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie

Tenofovir unterschied. Die LS-MWD der Interventionsgruppe betrug 0,07 (95%-KI: [0,02; 0,13], $p = 0,0142$) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die SMD nach Hedges' g beträgt 0,67 (95%-KI: [0,13; 1,22]) zu Ungunsten von Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir. Zu allen späteren untersuchten Zeitpunkten bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen bezüglich der HBsAg-Änderung gegenüber Baseline. Der zeitliche Verlauf der HBsAg-Änderung gegenüber Baseline ist in Abbildung 4-8 dargestellt.

- HBsAg-Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt) – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Morbidity: Serologisches Ansprechen – HBsAg-Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)

	Intervention			PegIFN α			Intervention vs. PegIFN α	
	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert ¹	SMD [95%-KI]
Woche 24								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	14	4,12 (0,40)	0,04 (0,08)	15	4,15 (0,28)	-0,07 (0,08)	0,10 [-0,13; 0,33] 0,3636	0,33 [-0,40; 1,07]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	3,84 (0,58)	-1,00 (0,29)	15	4,15 (0,28)	-0,15 (0,29)	-0,86 [-1,71; -0,00] 0,0492	-0,73 [-1,47; 0,01]
Woche 48 (Ende der Behandlung)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	14	4,12 (0,40)	0,05 (0,06)	15	4,15 (0,28)	-0,09 (0,06)	0,14 [-0,04; 0,32] 0,1141	0,59 [-0,15; 1,33]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	3,84 (0,58)	-1,47 (0,34)	15	4,15 (0,28)	-0,13 (0,34)	-1,34 [-2,37; -0,31] 0,0124	-0,95 [-1,71; -0,20]
Woche 72 (Ende der Beobachtung)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	12	4,14 (0,36)	-0,03 (0,04)	10	4,21 (0,26)	0,03 (0,04)	-0,07 [-0,19; 0,06] 0,2717	-0,47 [-1,32; 0,38]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	13	3,85 (0,61)	-1,71 (0,38)	10	4,21 (0,26)	-0,05 (0,43)	-1,66 [-2,89; -0,43] 0,0109	-1,14 [-2,03; -0,25]
1) p-Wert der ANCOVA								
Log ₁₀ -transformierte Daten. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets. Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFN α . KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; PegIFN α : Peginterferon alfa-2a; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g								

In Studie MYR 203 ergab die ANCOVA-Analyse der HBsAg-Änderung, dass die Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α zu keinem der untersuchten Zeitpunkte eine signifikant stärkere HBsAg-Änderung gegenüber Baseline erreichten als die Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Der zeitliche Verlauf der absoluten HBsAg-Änderung gegenüber Baseline ist in Abbildung 4-9 dargestellt.

Für die Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α zeigte sich hingegen zu allen untersuchten Zeitpunkten eine HBsAg-Verringerung gegenüber Baseline, die signifikant stärker war als für die Patienten in der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Zum Ende des Behandlungszeitraums (Woche 48) betrug die LS-MWD der Interventionsgruppe $-1,34$ (95%-KI: $[-2,37; -0,31]$, $p = 0,0124$) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die SMD nach Hedges' g beträgt $-0,95$ (95%-KI: $[-1,71; -0,20]$) zugunsten von Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Der zeitliche Verlauf der absoluten HBsAg-Änderung gegenüber Baseline ist in Abbildung 4-10 dargestellt.

Ergänzende Analysen

In der Studie MYR 201 [HDV] wurden nur jeweils 8 Patienten untersucht. Der Stichprobenumfang ist nicht ausreichend, um Analysen auf Basis linearer Modelle interpretieren zu können, da die Annahme der Normalverteilung nicht geprüft werden kann.

- HBsAg-Änderung gegenüber Baseline (MMRM) – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Morbidity: Serologisches Ansprechen – HBsAg-Änderung gegenüber Baseline (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)

Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir			BSC mit Tenofovir			Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir vs. BSC mit Tenofovir	
N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert ¹	SMD [95%-KI]
Bis Woche 24 (Ende der Behandlung)							
27	4,10 (0,41)	0,03 (0,02)	28	3,97 (0,63)	-0,01 (0,02)	0,04 [-0,01; 0,09] 0,1460	0,39 [-0,15; 0,92]
Bis Woche 48 (Ende der Beobachtung)							
27	4,10 (0,41)	-0,02 (0,02)	28	3,97 (0,63)	-0,03 (0,02)	0,01 [-0,03; 0,06] 0,5110	0,17 [-0,35; 0,70]

1) p-Wert des gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM)

Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir			BSC mit Tenofovir			Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir vs. BSC mit Tenofovir	
N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert ¹	SMD [95%-KI]
Log ₁₀ -transformierte Daten. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets. KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g							

In Studie MYR 202 ergab die MMRM-Analyse der HBsAg-Änderung, dass die Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir weder zu Woche 24 noch zu Woche 48 eine signifikant stärkere HBsAg-Änderung gegenüber Baseline erreichten als die Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir. Der zeitliche Verlauf der HBsAg-Änderung gegenüber Baseline ist in Abbildung 4-8 dargestellt.

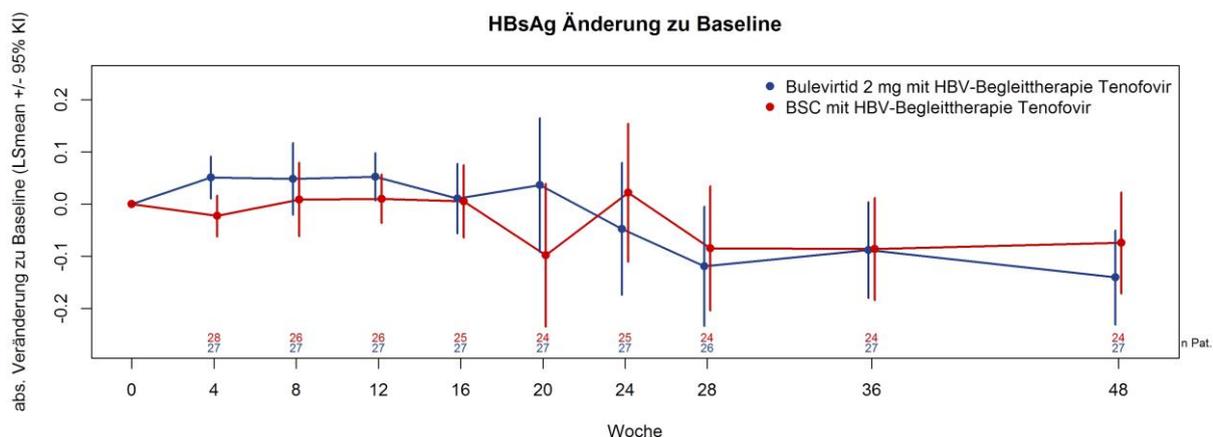


Abbildung 4-8: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für „Morbidity: Serologisches Ansprechen – HBsAg-Änderung gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)

- HBsAg-Änderung gegenüber Baseline (MMRM) – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α

Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Morbidity: Serologisches Ansprechen – HBsAg-Änderung gegenüber Baseline (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)

	Intervention	BSC mit PegIFN α	Intervention vs. BSC mit PegIFN α
--	--------------	-------------------------	--

	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MWD [95-%-KI] p-Wert ¹	SMD [95-%-KI]
Bis Woche 48 (Ende der Behandlung)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	14	4,12 (0,40)	0,04 (0,17)	15	4,15 (0,28)	-0,07 (0,17)	0,11 [-0,03; 0,25] 0,1266	0,56 [-0,18; 1,30]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	3,84 (0,58)	-1,23 (0,22)	15	4,15 (0,28)	-0,14 (0,22)	-1,09 [-1,74; -0,44] 0,0014	-1,20 [-1,97; -0,42]
Bis Woche 72 (Ende der Beobachtung)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	14	4,12 (0,40)	0,02 (0,04)	15	4,15 (0,28)	-0,05 (0,04)	0,07 [-0,03; 0,18] 0,1823	0,49 [-0,25; 1,23]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	3,84 (0,58)	-1,36 (0,19)	15	4,15 (0,28)	-0,11 (0,20)	-1,25 [-1,81; -0,69] <,0001	-1,59 [-2,41; -0,77]
1) p-Wert des gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM)								
Log ₁₀ -transformierte Daten. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets. Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFN α . KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; PegIFN α : Peginterferon alfa-2a; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g								

In Studie MYR 203 zeigte die MMRM-Analyse der HBsAg-Änderung, dass die Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α weder zu Woche 48 noch zu Woche 72 eine signifikant stärkere HBsAg-Änderung gegenüber Baseline erreichten als die Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Der zeitliche Verlauf der absoluten HBsAg-Änderung gegenüber Baseline ist in Abbildung 4-9 dargestellt.

Im Gegensatz dazu war in der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α die HBsAg-Änderung gegenüber Baseline zu beiden Zeitpunkten signifikant stärker in der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Zum Ende des Behandlungszeitraums (Woche 48) betrug die LS-MWD der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe -1,09 (95-%-KI: [-1,74; -0,44], p = 0,0014). Die SMD nach Hedges' g beträgt -1,20 (95-%-KI: [-1,97; -0,42]). Der zeitliche Verlauf der absoluten HBsAg-Änderung gegenüber Baseline ist in Abbildung 4-9 und Abbildung 4-10 dargestellt.

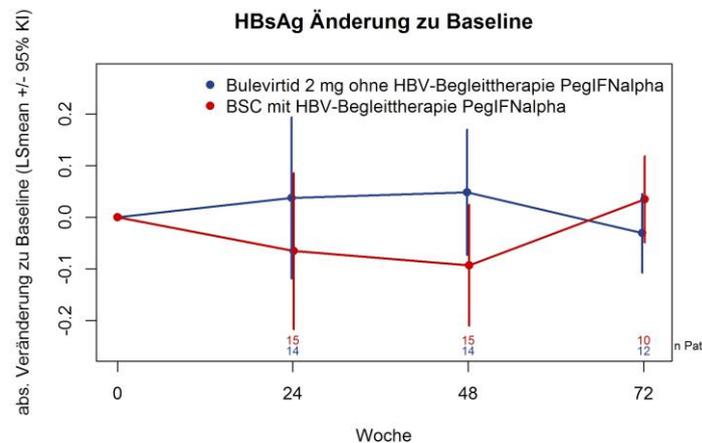


Abbildung 4-9: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für „Morbidity: Serologisches Ansprechen – HBsAg-Änderung gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α vs. BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)

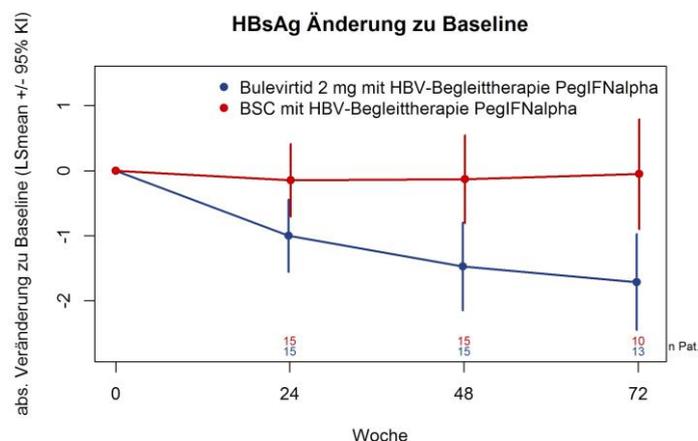


Abbildung 4-10: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für „Morbidity: Serologisches Ansprechen – HBsAg-Änderung gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α vs. BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)

Ergänzende Analysen:

In der Studie MYR 201 [HDV] wurden nur jeweils 8 Patienten untersucht. Der Stichprobenumfang ist nicht ausreichend, um Analysen auf Basis linearer Modelle interpretieren zu können, da die Annahme der Normalverteilung nicht geprüft werden kann.

8. HBsAg-Negativierung mit/ohne Detektion von anti-HBsAg-Antikörpern (Ergänzender Endpunkt)

- HBsAg-Negativierung mit/ohne Detektion von Antikörpern – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir

Es liegen keine Daten für diesen Endpunkt in der Studie MYR 202 vor.

- HBsAg-Negativierung mit/ohne Detektion von Antikörpern – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α

Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Morbidity: Serologisches Ansprechen – HBsAg-Negativierung mit/ohne Detektion von anti-HBsAg-Antikörpern“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)

	Intervention		BSC mit PegIFN α		Intervention vs. BSC mit PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
HBsAg-Negativierung mit Detektion von HBsAg-Antikörpern, Woche 48 (Ende der Behandlung)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	14	0 (0,0)	15	0 (0,0)	1,07 [0,02; 50,43]	1,07 [0,02; 57,48]	0,00 [-0,00; 0,00]	n.b.
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	2 (13,3)	15	0 (0,0)	5,00 [0,26; 96,13]	5,74 [0,25; 130,37]	0,13 [-0,04; 0,31]	0,1501
HBsAg-Negativierung mit Detektion von HBsAg-Antikörpern, Woche 72 (Ende der Beobachtung)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	12	0 (0,0)	10	0 (0,0)	0,85 [0,02; 39,24]	0,84 [0,02; 46,09]	-0,00 [-0,00; 0,00]	n.b.
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	13	3 (23,1)	10	0 (0,0)	5,50 [0,32; 95,66]	7,00 [0,32; 152,95]	0,23 [0,00; 0,46]	0,1111
HBsAg-Negativierung ohne Detektion von HBsAg-Antikörpern, Woche 48 (Ende der Behandlung)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	14	0 (0,0)	15	0 (0,0)	1,07 [0,02; 50,43]	1,07 [0,02; 57,48]	0,00 [-0,00; 0,00]	n.b.
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	1 (6,7)	15	0 (0,0)	3,00 [0,13; 68,26]	3,21 [0,12; 85,20]	0,07 [-0,06; 0,19]	0,3173
HBsAg-Negativierung ohne Detektion von HBsAg-Antikörpern, Woche 72 (Ende der Beobachtung)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	12	0 (0,0)	10	0 (0,0)	0,85 [0,02; 39,24]	0,84 [0,02; 46,09]	-0,00 [-0,00; 0,00]	n.b.
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	13	1 (7,7)	10	0 (0,0)	2,36 [0,11; 52,41]	2,52 [0,09; 68,60]	0,08 [-0,07; 0,22]	0,3805
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets.								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2								

	Intervention		BSC mit PegIFN α		Intervention vs. BSC mit PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert ¹
mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFN α . KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PegIFN α : Peginterferon alfa-2a; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko								

In Studie MYR 203 gab es weder in der Interventionsgruppe mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , noch in der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α Patienten mit HBsAg-Negativierung.

In der Interventionsgruppe mit Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α lag zu Woche 48 bei zwei Patienten eine HBsAg-Negativierung mit Detektion von anti-HBsAg-Antikörpern und bei einem Patienten eine HBsAg-Negativierung ohne Detektion von anti-HBsAg-Antikörpern vor. Zu Woche 72 belief sich die Anzahl der Patienten mit HBsAg-Negativierung mit Detektion von anti-HBsAg-Antikörpern auf drei. HBsAg-Negativierung ohne Detektion von anti-HBsAg-Antikörpern lag bei einem Patienten vor. Zu beiden Zeitpunkten sind die Unterschiede zwischen der Interventionsgruppe mit Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α und der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α nicht signifikant.

Ergänzende Analysen

Es liegen keine Daten für diesen Endpunkt in der Studie MYR 201 [HDV] vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurden keine Meta-Analysen zu Bulevirtid durchgeführt und dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie MYR 203 wurde in Russland und die Studie MYR 202 in Russland und Deutschland durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

4.3.1.3.1.3 Endpunkt Morbidität: Biochemisches Ansprechen (ALT) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Morbidität: Biochemisches Ansprechen (ALT)“

Studie	Operationalisierung
	<i>Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir</i>
MYR 202	<p>1. <u>ALT-Normalisierung</u></p> <p>Der Alanin-Aminotransferase (ALT)-Wert wurde im Rahmen der Blutchemie bestimmt. Die ALT-Normalisierung wurde definiert als ein ALT-Wert ≤ 31 U/L für weibliche und ≤ 41 U/L für männliche Patienten.</p> <p>Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit ALT-Normalisierung zu Woche 24, für die Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir sowie für die Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir.</p> <p>Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-KI.</p> <p>2. <u>ALT-Änderung gegenüber Baseline</u></p> <p>Der Alanin-Aminotransferase (ALT)-Wert wurde im Rahmen der Blutchemie bestimmt. Für die Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir sowie für die Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir wurden der Mittelwert gegenüber Baseline und der Kleinste-Quadrat-Mittelwert (LS-MW) der Veränderung zum Auswertungszeitpunkt im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline ermittelt. Die Auswertung erfolgte anhand der LS-MWD und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g), jeweils mit 95%-KI, zum einen mittels ANCOVA pro Zeitpunkt und zum anderen mittels des gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM).</p> <p>Datenbasis jeweils: ITT-Population.</p>
	<i>Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFNα</i>
MYR 203	<p>1. <u>ALT-Normalisierung</u></p> <p>Der Alanin-Aminotransferase (ALT)-Wert wurde im Rahmen der Blutchemie bestimmt. Die ALT-Normalisierung wurde definiert als ein ALT-Wert innerhalb des normalen Bereichs (≤ 31 U/L für Frauen und ≤ 41 U/L für Männer).</p> <p>Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit ALT-Normalisierung zu Woche 24, 48 und 72 für die Interventionsgruppen Bulevirtid 2 mg ohne und mit HBV-Begleittherapie PegIFNα sowie für die Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFNα.</p> <p>Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-KI.</p> <p>2. <u>ALT-Änderung gegenüber Baseline</u></p> <p>Der Alanin-Aminotransferase (ALT)-Wert wurde im Rahmen der Blutchemie bestimmt. Für die Interventionsgruppen Bulevirtid 2 mg ohne und mit HBV-Begleittherapie PegIFNα sowie für die Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFNα wurden der Mittelwert gegenüber Baseline und der Kleinste-Quadrat-Mittelwert (LS-MW) der Veränderung zum Auswertungszeitpunkt im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline ermittelt. Die Auswertung erfolgte anhand der LS-MWD und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g), jeweils mit 95%-KI, zum einen mittels ANCOVA pro Zeitpunkt und zum anderen mittels des gemischten Modells mit Messwiederholungen</p>

(MMRM).

Datenbasis jeweils: ITT-Population.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Biochemisches Ansprechen (ALT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MYR 202	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
MYR 203	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in beiden Studien als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Weniger als 5 % der Patienten wurden aus der ITT-Population ausgeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

1. ALT-Normalisierung

- ALT-Normalisierung – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir

Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Morbidity: Biochemisches Ansprechen – ALT-Normalisierung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)

Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir		BSC mit Tenofovir		Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir vs. BSC mit Tenofovir			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
Woche 24 (Ende der Behandlung)							
28	12 (42,9)	28	2 (7,1) ²	6,00 [1,48; 24,39]	9,75 [1,93; 49,33]	0,36 [0,15; 0,56]	0,0022
Woche 48 (Ende der Beobachtung)							
28	4 (14,3)	28	4 (14,3) ²	1,00 [0,28; 3,61]	1,00 [0,22; 4,47]	0,00 [-0,18; 0,18]	1,0000
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests							
2) Non-Responder Imputation in drei Patienten							
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets.							
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko							

In Studie MYR 202 war das biochemische Ansprechen zu Woche 24 (Anteil der Patienten mit ALT-Normalisierung) von 42,7 % in der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir signifikant höher als das biochemische Ansprechen von 7,1 % in der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (RR 6,00, 95%-KI: [1,48; 24,39]; OR 9,75, 95%-KI: [1,93; 49,33]; p = 0,0022). Zu Woche 48, also 24 Wochen nach Beendigung der Studienmedikation, zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

- ALT-Normalisierung – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α

Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Morbidity: Biochemisches Ansprechen – ALT-Normalisierung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)

	Intervention	BSC mit PegIFN α	Intervention vs. BSC mit PegIFN α

	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
Woche 24								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	9 (60,0) ²	15	0 (0,0)	19,00 [1,20; 299,63]	45,31 [2,28; 898,87]	0,60 [0,35; 0,85]	0,0004
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	1 (6,7)	15	0 (0,0)	3,00 [0,13; 68,26]	3,21 [0,12; 85,20]	0,07 [-0,06; 0,19]	0,3173
Woche 48 (Ende der Behandlung)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	11 (73,3)	15	4 (26,7)	2,75 [1,13; 6,72]	7,56 [1,50; 38,15]	0,47 [0,15; 0,78]	0,0120
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	4 (26,7)	15	4 (26,7)	1,00 [0,31; 3,28]	1,00 [0,20; 5,04]	0,00 [-0,32; 0,32]	1,0000
Woche 72 (Ende der Beobachtung)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	3 (20,0) ⁵	15	1 (6,7) ⁴	3,00 [0,35; 25,68]	3,50 [0,32; 38,23]	0,13 [-0,11; 0,37]	0,2909
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	7 (46,7) ⁵	15	1 (6,7) ⁴	7,00 [0,98; 50,16]	12,25 [1,27; 118,36]	0,40 [0,12; 0,68]	0,0149
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests 2) Non-Responder Imputation in einem Patienten 3) Non-Responder Imputation in zwei Patienten 4) Non-Responder Imputation in fünf Patienten 5) Non-Responder Imputation in zwei Patienten								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets. Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFN α . KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PegIFN α : Peginterferon alfa-2a; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko								

In Studie MYR 203 war das biochemische Ansprechen (Anteil der Patienten mit ALT-Normalisierung) in der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α sowohl zu Woche 24 als auch zu Woche 48 statistisch signifikant besser als in der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Zum Behandlungsende (Woche 48) zeigte sich bei 73,3 % der Patienten der Interventionsgruppe eine ALT-Normalisierung. Bei den Patienten der Kontrollgruppe belief sich der entsprechende Anteil auf 26,7 %. Das RR beträgt 2,75 (95%-KI: [1,13; 6,72]), die OR 7,56 (95%-KI: [1,50; 38,15]) zugunsten von Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,0120$). Zu Woche 72 war das biochemische Ansprechen in der Interventionsgruppe nicht statistisch signifikant besser als in der Kontrollgruppe.

In der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α war die ALT-Normalisierung am Ende des Follow-up-Zeitraums (Woche 72) statistisch signifikant besser als bei Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α , jedoch nicht zu Woche 24 oder 48. Zu Woche 72 lag das biochemische Ansprechen in der Interventionsgruppe bei 46,7 %, in der Kontrollgruppe bei 6,7 %. Das RR beträgt 7,00 (95%-

KI: [0,98; 50,16]), die OR 12,25 (95%-KI: [1,27; 118,36]). Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,0149$).

Ergänzende Analysen

Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Morbidity: Biochemisches Ansprechen – ALT-Normalisierung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 201 [HDV])

	Intervention		BSC mit PegIFN α		Intervention vs. BSC mit PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
Woche 12								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	2 (25,0)	8	2 (25,0)	1,00 [0,18; 5,46]	1,00 [0,10; 9,61]	0,00 [-0,42; 0,42]	1,0000
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	2 (25,0)	8	2 (25,0)	1,00 [0,18; 5,46]	1,00 [0,10; 9,61]	0,00 [-0,42; 0,42]	1,0000
Woche 24 (Ende der Behandlung mit Bulevirtid)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	6 (75,0)	8	1 (12,5)	6,00 [0,92; 39,18]	21,00 [1,50; 293,25]	0,63 [0,25; 1,00]	0,0147
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	1 (12,5)	8	1 (12,5)	1,00 [0,07; 13,37]	1,00 [0,05; 19,36]	0,00 [-0,32; 0,32]	1,0000
Woche 48 (Ende der Behandlung mit Peginterferon alfa-2a)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	1 (12,5)	8	4 (50,0)	0,25 [0,04; 1,77]	0,14 [0,01; 1,76]	-0,38 [-0,79; 0,04]	0,1172
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	3 (37,5)	8	4 (50,0)	0,75 [0,24; 2,33]	0,60 [0,08; 4,40]	-0,13 [-0,61; 0,36]	0,6256
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets. Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFN α . KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PegIFN α : Peginterferon alfa-2a; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko								

In Studie MYR 201 [HDV] wurden numerische Unterschiede zwischen den Gruppen identifiziert. Signifikante Unterschiede traten nicht auf.

2. ALT-Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt bzw. MMRM)

- ALT-Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt) – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Morbidity: Biochemisches Ansprechen – ALT-Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)

Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir			BSC mit Tenofovir			Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir vs. BSC mit Tenofovir	
N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert ¹	SMD [95%-KI]
Woche 1							
26	97,19 (67,72)	-1,44 (7,73)	27	116,93 (88,75)	3,94 (7,58)	-5,38 [-27,23; 16,47] 0,6229	-0,13 [-0,67; 0,41]
Woche 2							
26	97,19 (67,72)	-21,13 (5,88)	26	118,46 (90,14)	-6,78 (5,87)	-14,35 [-31,13; 2,42] 0,0919	-0,47 [-1,02; 0,08]
Woche 4							
28	97,14 (65,21)	-22,43 (12,12)	28	118,64 (87,56)	2,22 (12,12)	-24,64 [-59,25; 9,96] 0,1589	-0,38 [-0,91; 0,15]
Woche 8							
28	97,14 (65,21)	-37,08 (9,22)	26	121,62 (89,68)	-10,37 (9,60)	-26,71 [-53,66; 0,25] 0,0521	-0,53 [-1,08; 0,01]
Woche 12							
28	97,14 (65,21)	-43,71 (9,93)	26	121,62 (89,68)	-6,81 (10,35)	-36,90 [-65,94; -7,87] 0,0138	-0,69 [-1,23; -0,14]
Woche 16							
28	97,14 (65,21)	-46,38 (8,02)	25	119,88 (91,08)	-11,65 (8,51)	-34,73 [-58,40; -11,05] 0,0049	-0,80 [-1,36; -0,24]
Woche 20							
28	97,14 (65,21)	-54,09 (8,14)	24	123,38 (91,31)	-14,92 (8,84)	-39,16 [-63,55; -14,77] 0,0022	-0,88 [-1,46; -0,31]
Woche 24 (Ende der Behandlung)							
28	97,14 (65,21)	-58,20 (6,76)	25	125,04 (89,78)	-18,98 (7,21)	-39,22 [-59,29; -19,15] 0,0003	-1,06 [-1,64; -0,49]
Woche 25							
25	92,40 (64,46)	-54,96 (6,23)	22	117,95 (85,57)	-26,19 (6,67)	-28,77 [-47,42; -10,13] 0,0033	-0,89 [-1,50; -0,29]

Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir			BSC mit Tenofovir			Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir vs. BSC mit Tenofovir	
N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert ¹	SMD [95%-KI]
Woche 26							
26	92,92 (63,21)	-55,63 (6,37)	22	128,36 (93,87)	-25,93 (6,95)	-29,70 [-49,07; -10,33] 0,0035	-0,88 [-1,47; -0,29]
Woche 28							
28	97,14 (65,21)	-47,79 (9,68)	24	123,38 (91,31)	-13,15 (10,52)	-34,64 [-63,65; -5,63] 0,0203	-0,66 [-1,22; -0,10]
Woche 36							
27	97,52 (66,42)	-7,22 (11,86)	24	123,38 (91,31)	-37,54 (12,62)	30,32 [-4,89; 65,54] 0,0898	0,48 [-0,08; 1,04]
Woche 48 (Ende der Beobachtung)							
28	97,14 (65,21)	-4,24 (11,12)	25	125,04 (89,78)	-23,48 (11,87)	19,24 [-13,79; 52,27] 0,2475	0,32 [-0,23; 0,86]
1) p-Wert der ANCOVA							
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets. KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g							

In Studie MYR 202 zeigte die ANCOVA-Analyse der ALT-Änderung, dass die Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir ab Woche 12 bis Woche 28 eine signifikant stärkere ALT-Verringerung gegenüber Baseline erreichten als die Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir. Vor Woche 12 und zu Woche 36 und 48 war die ALT-Änderung gegenüber Baseline zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe nicht signifikant unterschiedlich. Der zeitliche Verlauf der absoluten ALT-Änderung gegenüber Baseline ist in Abbildung 4-11 dargestellt.

- ALT-Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt) – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Morbidity: Biochemisches Ansprechen – ALT-Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)

	Intervention	BSC mit PegIFN α	Intervention vs. BSC mit PegIFN α
--	--------------	-------------------------	--

	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MWD [95-%-KI] p-Wert ¹	SMD [95-%-KI]
Woche 1								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	121,07 (102,47)	-2,01 (8,26)	15	92,80 (38,39)	7,21 (8,26)	-9,21 [-33,40; 14,98] 0,4414	-0,28 [-1,00; 0,44]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	95,40 (68,38)	48,53 (14,61)	15	92,80 (38,39)	10,07 (14,61)	38,45 [-3,95; 80,86] 0,0737	0,66 [-0,07; 1,40]
Woche 2								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	121,07 (102,47)	-11,89 (9,62)	15	92,80 (38,39)	-9,51 (9,62)	-2,37 [-30,54; 25,79] 0,8640	-0,06 [-0,78; 0,65]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	95,40 (68,38)	15,77 (9,57)	15	92,80 (38,39)	-3,50 (9,57)	19,27 [-8,50; 47,04] 0,1659	0,51 [-0,22; 1,23]
Woche 4								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	121,07 (102,47)	-22,31 (7,47)	15	92,80 (38,39)	-33,29 (7,47)	10,98 [-10,89; 32,85] 0,3121	0,37 [-0,36; 1,09]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	95,40 (68,38)	-2,20 (5,85)	15	92,80 (38,39)	-27,06 (5,85)	24,86 [7,88; 41,83] 0,0057	1,07 [0,30; 1,83]
Woche 8								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	121,07 (102,47)	-36,30 (9,23)	15	92,80 (38,39)	-39,63 (9,23)	3,33 [-23,70; 30,36] 0,8022	0,09 [-0,63; 0,81]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	95,40 (68,38)	21,90 (16,88)	15	92,80 (38,39)	-30,36 (16,88)	52,26 [3,28; 101,23] 0,0374	0,78 [0,04; 1,52]
Woche 12								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	121,07 (102,47)	-43,84 (25,06)	15	92,80 (38,39)	5,24 (25,06)	-49,08 [-122,44; 24,28] 0,1811	-0,49 [-1,21; 0,24]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	95,40 (68,38)	82,04 (49,45)	15	92,80 (38,39)	14,69 (49,45)	67,35 [-76,15; 210,85] 0,3441	0,34 [-0,38; 1,06]
Woche 16								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	121,07 (102,47)	-54,39 (11,56)	15	92,80 (38,39)	-30,35 (11,56)	-24,04 [-57,89; 9,81] 0,1566	-0,52 [-1,25; 0,21]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	95,40 (68,38)	25,89 (19,92)	15	92,80 (38,39)	-20,15 (19,92)	46,04 [-11,76; 103,84] 0,1138	0,58 [-0,15; 1,31]
Woche 20								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	121,07 (102,47)	-61,97 (8,59)	15	92,80 (38,39)	-21,83 (8,59)	-40,14 [-65,29; -14,99] 0,0029	-1,16 [-1,94; -0,39]
Bulevirtid 2 mg mit	15	95,40 (68,38)	17,21 (15,20)	15	92,80 (38,39)	-10,27 (15,20)	27,48 [-16,63; 71,59]	0,45 [-0,27; 1,18]

	Intervention			BSC mit PegIFN α			Intervention vs. BSC mit PegIFN α	
	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert ¹	SMD [95%-KI]
PegIFN α							0,2120	
Woche 24								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	14	124,36 (105,51)	-59,82 (16,60)	15	92,80 (38,39)	-15,04 (16,03)	-44,78 [-92,72; 3,16] 0,0659	-0,69 [-1,44; 0,06]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	95,40 (68,38)	3,58 (18,06)	15	92,80 (38,39)	-3,12 (18,06)	6,70 [-45,71; 59,11] 0,7950	0,09 [-0,62; 0,81]
Woche 28								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	14	124,36 (105,51)	-60,29 (16,33)	14	92,86 (39,84)	-9,85 (16,33)	-50,45 [-98,51; -2,39] 0,0404	-0,79 [-1,56; -0,02]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	95,40 (68,38)	14,94 (23,22)	14	92,86 (39,84)	4,28 (24,03)	10,66 [-58,04; 79,36] 0,7523	0,12 [-0,61; 0,84]
Woche 32								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	14	124,36 (105,51)	-66,39 (13,39)	14	92,86 (39,84)	-27,54 (13,39)	-38,86 [-78,24; 0,53] 0,0529	-0,75 [-1,51; 0,02]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	95,40 (68,38)	13,76 (22,84)	14	92,86 (39,84)	-14,02 (23,65)	27,78 [-39,81; 95,37] 0,4059	0,31 [-0,43; 1,04]
Woche 40								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	14	124,36 (105,51)	-72,70 (17,85)	13	94,85 (40,73)	-22,48 (18,53)	-50,23 [-103,79; 3,34] 0,0648	-0,72 [-1,50; 0,06]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	95,40 (68,38)	16,36 (29,26)	13	94,85 (40,73)	-9,11 (31,43)	25,46 [-62,98; 113,91] 0,5585	0,22 [-0,53; 0,96]
Woche 48 (Ende der Behandlung)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	121,07 (102,47)	-66,08 (11,88)	15	92,80 (38,39)	-42,92 (11,88)	-23,16 [-57,95; 11,62] 0,1831	-0,49 [-1,21; 0,24]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	95,40 (68,38)	-6,33 (20,94)	15	92,80 (38,39)	-31,27 (20,94)	24,94 [-35,83; 85,71] 0,4072	0,30 [-0,42; 1,02]
Woche 50								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	14	124,36 (105,51)	-70,64 (8,95)	12	99,50 (38,77)	-67,50 (9,68)	-3,14 [-30,58; 24,31] 0,8152	-0,09 [-0,86; 0,68]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	14	97,21 (70,59)	-35,90 (14,88)	12	99,50 (38,77)	-54,37 (16,07)	18,47 [-26,85; 63,78] 0,4078	0,32 [-0,45; 1,10]
Woche 52								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	14	124,36 (105,51)	-50,99 (17,97)	12	99,50 (38,77)	-63,35 (19,43)	12,36 [-42,73; 67,46]	0,18 [-0,60; 0,95]

	Intervention			BSC mit PegIFN α			Intervention vs. BSC mit PegIFN α	
	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert ¹	SMD [95%-KI]
PegIFN α							0,6468	
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	14	97,21 (70,59)	-39,81 (13,55)	12	99,50 (38,77)	-51,47 (14,64)	11,66 [-29,61; 52,93] 0,5646	0,22 [-0,55; 1,00]
Woche 56								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	14	124,36 (105,51)	-18,04 (27,99)	11	96,82 (39,47)	-21,59 (31,63)	3,55 [-84,66; 91,76] 0,9343	0,03 [-0,76; 0,82]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	14	97,21 (70,59)	-32,64 (18,83)	11	96,82 (39,47)	-8,19 (21,24)	-24,45 [-83,32; 34,42] 0,3984	-0,34 [-1,13; 0,46]
Woche 60								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	14	124,36 (105,51)	-22,38 (20,65)	10	92,20 (38,35)	20,03 (24,51)	-42,41 [-109,66; 24,84] 0,2039	-0,52 [-1,35; 0,30]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	14	97,21 (70,59)	-39,30 (18,91)	10	92,20 (38,35)	32,82 (22,37)	-72,12 [-133,06; -11,17] 0,0226	-0,98 [-1,84; -0,13]
Woche 72 (Ende der Beobachtung)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	13	122,15 (109,49)	-31,95 (13,09)	10	92,20 (38,35)	-29,77 (14,96)	-2,18 [-43,96; 39,60] 0,9144	-0,04 [-0,87; 0,78]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	13	101,31 (71,72)	-58,26 (7,84)	10	92,20 (38,35)	-19,86 (8,95)	-38,39 [-63,25; -13,53] 0,0043	-1,31 [-2,21; -0,40]
1) p-Wert der ANCOVA								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets. Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFN α . KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; PegIFN α : Peginterferon alfa-2a; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g								

In Studie MYR 203 ergab die ANCOVA-Analyse der ALT-Änderung, dass die Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α zu Woche 20 und Woche 28 eine signifikant stärkere ALT-Verringerung gegenüber Baseline erreichten als die Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Zu allen anderen untersuchten Zeitpunkten des Studienzeitraums war die ALT-Änderung gegenüber Baseline zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich. Der zeitliche Verlauf der absoluten ALT-Änderung gegenüber Baseline ist in Abbildung 4-12 dargestellt.

Bei Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α war im Behandlungszeitraum zu Woche 4 und Woche 8 die ALT-Verringerung gegenüber

Baseline signifikant geringer als die Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Im Behandlungszeitraum kam es in beiden Behandlungsgruppen, wie zu erwarten, zu Schwankungen der ALT-Spiegel ausgelöst durch die proinflammatorische Aktivität von PegIFN α . Im Follow-up-Zeitraum zu Woche 60 und Woche 72 erreichten die Patienten der Interventionsgruppe jedoch eine signifikant stärkere ALT-Verringerung gegenüber Baseline als die Patienten der Kontrollgruppe. Zu allen anderen untersuchten Zeitpunkten des Studienzeitraums war die ALT-Änderung gegenüber Baseline zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich. Der zeitliche Verlauf der absoluten ALT-Änderung gegenüber Baseline ist in Abbildung 4-13 dargestellt.

Ergänzende Analysen

In der Studie MYR 201 [HDV] wurden nur jeweils 8 Patienten untersucht. Der Stichprobenumfang ist nicht ausreichend, um Analysen auf Basis linearer Modelle interpretieren zu können, da die Annahme der Normalverteilung nicht geprüft werden kann.

- ALT-Änderung gegenüber Baseline (MMRM) – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir

Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Morbidity: Biochemisches Ansprechen – ALT-Änderung gegenüber Baseline (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)

Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir			BSC mit Tenofovir			Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir vs. BSC mit Tenofovir	
N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert ¹	SMD [95%-KI]
Bis Woche 24 (Ende der Behandlung)							
28	97,14 (65,21)	-34,84 (3,12)	28	118,64 (87,56)	-8,11 (3,25)	-26,73 [-35,65; -17,81] <,0001	-1,55 [-2,15; -0,95]
Bis Woche 48 (Ende der Beobachtung)							
28	97,14 (65,21)	-34,54 (3,91)	28	118,64 (87,56)	-14,76 (4,02)	-19,78 [-27,20; -12,35] <,0001	-1,38 [-1,96; -0,80]
1) p-Wert des gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM)							
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets. KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g							

In Studie MYR 202 zeigte die MMRM-Analyse der ALT-Änderung, dass die Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir sowohl zu Woche 24 als auch zu Woche 48 eine signifikant stärkere ALT-Verringerung gegenüber Baseline erreichten als die Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir allein. Zum Ende des Behandlungszeitraums (Woche 24) betrug die LS-MWD der Interventionsgruppe $-26,73$ (95%-KI: $[-35,65; -17,81]$, $p < 0,0001$) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die SMD nach Hedges' g beträgt $-1,55$ (95%-KI: $[-2,15; -0,95]$) zugunsten von Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir. Der zeitliche Verlauf der absoluten ALT-Änderung gegenüber Baseline ist in Abbildung 4-11 dargestellt.

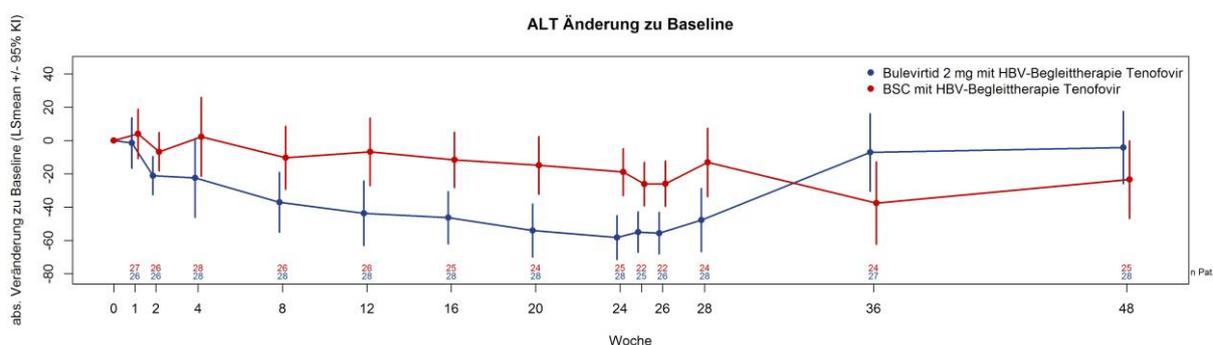


Abbildung 4-11: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für „Morbidity: Biochemisches Ansprechen – ALT-Änderung gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)

- ALT-Änderung gegenüber Baseline (MMRM) – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α

Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Morbidity: Biochemisches Ansprechen – ALT-Änderung gegenüber Baseline (MMRM)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)

	Intervention			BSC mit PegIFN α			Intervention vs. BSC mit PegIFN α	
	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert ¹	SMD [95%-KI]
Bis Woche 24								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	121,07 (102,47)	-36,50 (5,43)	15	92,80 (38,39)	-17,12 (5,41)	-19,38 [-33,16; -5,60] 0,0061	-0,98 [-1,74; -0,23]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	95,40 (68,38)	26,61 (9,65)	15	92,80 (38,39)	-8,71 (9,65)	35,32 [12,19; 58,46] 0,0029	1,07 [0,30; 1,83]
Bis Woche 48 (Ende der Behandlung)								
Bulevirtid	15	121,07	-45,97	15	92,80	-19,97	-26,00	-1,55

	Intervention			BSC mit PegIFN α			Intervention vs. BSC mit PegIFN α	
	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert ¹	SMD [95%-KI]
2 mg ohne PegIFN α		(102,47)	(4,26)		(38,39)	(4,26)	[-37,69; -14,30] <,0001	[-2,37; -0,74]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	95,40 (68,38)	21,18 (7,00)	15	92,80 (38,39)	-10,15 (7,08)	31,33 [12,38; 50,28] 0,0013	1,16 [0,38; 1,93]
Bis Woche 72 (Ende der Beobachtung)								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	121,07 (102,47)	-43,62 (5,29)	15	92,80 (38,39)	-23,22 (5,37)	-20,40 [-31,26; -9,53] 0,0003	-1,31 [-2,10; -0,52]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	95,40 (68,38)	5,11 (5,70)	15	92,80 (38,39)	-13,33 (5,89)	18,44 [3,40; 33,48] 0,0164	0,86 [0,11; 1,60]
1) p-Wert des gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM)								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets. Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFN α . KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; PegIFN α : Peginterferon alfa-2a; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g								

In Studie MYR 203 ergab die MMRM-Analyse der ALT-Änderung, dass in der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α die ALT-Verringerung gegenüber Baseline zu allen drei untersuchten Zeitpunkten (Woche 24, 48 und 72) signifikant stärker war als in der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Am Ende des Behandlungszeitraums (Woche 48) betrug die LS-MWD der Interventionsgruppe -26,00 (95%-KI: [-37,69; -14,30], $p < 0,0001$) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die SMD nach Hedges' g beträgt -1,55 (95%-KI: [-2,37; -0,74]) zugunsten von Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α . Der zeitliche Verlauf der absoluten ALT-Änderung gegenüber Baseline ist in Abbildung 4-12 dargestellt.

In der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α zeigte sich zu allen drei untersuchten Zeitpunkten gegenüber Baseline ein signifikanter Unterschied in der ALT-Änderung im Vergleich zur Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Zum Ende des Behandlungszeitraums (Woche 48) betrug die LS-MWD der Interventionsgruppe 31,33 (95%-KI: [12,38; 50,28], $p = 0,0013$) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die SMD nach Hedges' g beträgt 1,16 (95%-KI: [0,38; 1,93]) zu Ungunsten von Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Der zeitliche Verlauf der absoluten ALT-Änderung gegenüber Baseline ist in Abbildung 4-13 dargestellt.

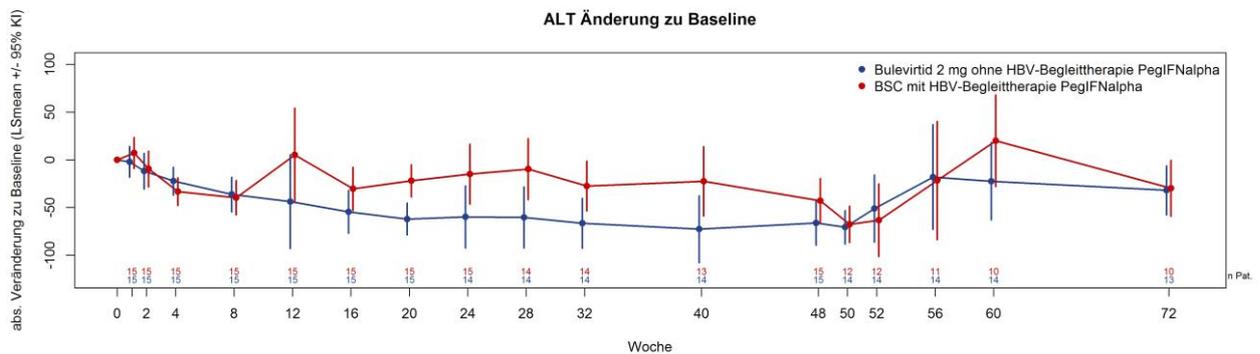


Abbildung 4-12: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für „Morbidity: Biochemisches Ansprechen – ALT-Änderung gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α vs. BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)

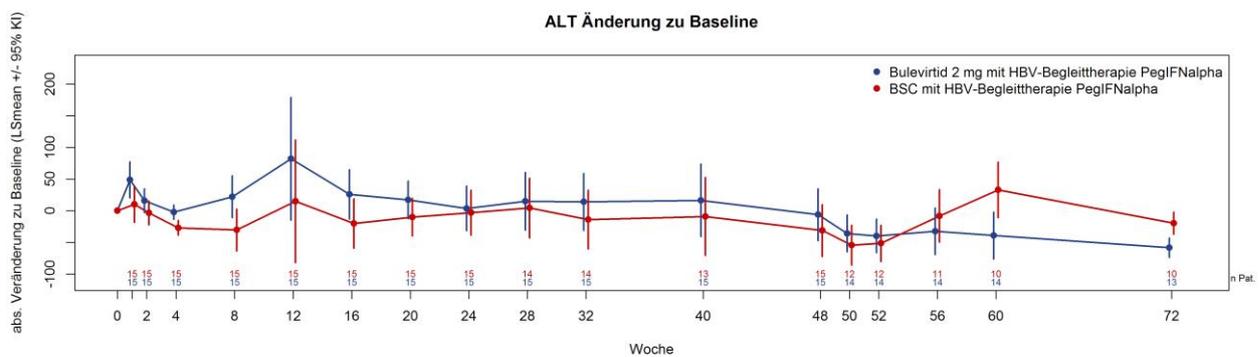


Abbildung 4-13: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für „Morbidity: Biochemisches Ansprechen – ALT Änderung gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α vs. BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)

Ergänzende Analysen

In der Studie MYR 201 [HDV] wurden nur jeweils 8 Patienten untersucht. Der Stichprobenumfang ist nicht ausreichend, um Analysen auf Basis linearer Modelle interpretieren zu können, da die Annahme der Normalverteilung nicht geprüft werden kann.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als

Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurden keine Meta-Analysen zu Bulevirtid durchgeführt und dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie MYR 203 wurde in Russland und die Studie MYR 202 in Russland und Deutschland durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

4.3.1.3.1.4 Endpunkt Morbidität: Fibrose – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Operationalisierung von „Morbidität: Fibrose“

Studie	Operationalisierung
	<i>Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir</i>
MYR 202	<p>1. <u>Fibrose-Marker, Verbesserung/Verschlechterung</u></p> <p>Folgende Fibrose-Marker wurden anhand von Leberbiopsien erhoben:</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Metavir-Aktivitätsgrad: Einstufung der Fibrotisierungsaktivität auf einer Skala von 0 (keine Aktivität) bis 3 (schwere Aktivität).</p> <p>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.</p> <p>Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit Verbesserung und Anzahl und Anteil der Patienten mit Verschlechterung des jeweiligen Fibrose-Markers zu Woche 24, für die Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir sowie für die Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir.</p> <p>Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-KI.</p>

2. Fibrose, Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt)

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.

Metavir-Aktivitätsgrad: Einstufung der Fibrosierungsaktivität auf einer Skala von 0 (keine Aktivität) bis 3 (schwere Aktivität).

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.

Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit Verbesserung und Anzahl und Anteil der Patienten mit Verschlechterung des jeweiligen Fibrose-Markers zu Woche 24, für die Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir sowie für die Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir.

Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-KI.

Für die Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir sowie für die Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir wurden der Mittelwert gegenüber Baseline und der Kleinste-Quadrat-Mittelwert (LS-MW) der Veränderung zu Woche 24 gegenüber Baseline ermittelt. Die Auswertung erfolgte anhand der LS-MWD und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g), jeweils mit 95%-KI, mittels ANCOVA pro Zeitpunkt

Datenbasis: jeweils ITT-Population.

Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α

MYR 203

1. Fibrose-Marker, Verbesserung/Verschlechterung

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.

Metavir-Aktivitätsgrad: Einstufung der Fibrosierungsaktivität auf einer Skala von 0 (keine Aktivität) bis 3 (schwere Aktivität).

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.

Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit Verbesserung und Anzahl und Anteil der Patienten mit Verschlechterung des jeweiligen Fibrosemarkers zu Woche 72, für die Interventionsgruppen Bulevirtid 2 mg ohne und mit HBV-Begleittherapie PegIFN α sowie für die Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α .

Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-KI.

2. Fibrose, Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt)

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.

Metavir-Aktivitätsgrad: Einstufung der Fibrosierungsaktivität auf einer Skala von 0 (keine Aktivität) bis 3 (schwere Aktivität).

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.

Für die Interventionsgruppen Bulevirtid 2 mg ohne und mit HBV-Begleittherapie PegIFNa sowie für die Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFNa wurden der Mittelwert gegenüber Baseline und der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LS-MW) der Veränderung zum Auswertungszeitpunkt (zu Woche 48 und Woche 72 für Lebersteifigkeit, zu Woche 72 für Fibrose-Marker) gegenüber Baseline ermittelt. Die Auswertung erfolgte anhand der LS-MWD und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g), jeweils mit 95%-KI, mittels ANCOVA pro Zeitpunkt.

Datenbasis: jeweils ITT-Population.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Fibrose“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MYR 202	Niedrig	Nein	Nein	Ja	Ja	Hoch
MYR 203	Niedrig	Nein	Nein	Ja	Ja	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt wurde in den Studien MYR 202 und MYR 203 erhoben. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in beiden Studien als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Die Abweichung von der ITT-Population betrug mehr als 5 %. Damit ist das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird insgesamt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In der Studie MYR 203 lagen Biopsien für 15 der insgesamt 45 Patienten vor und in der Studie MYR 202 für 11 von 56 Patienten. Die Ergebnisse sind daher nur eingeschränkt interpretierbar und können nicht für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Im Folgenden werden daher die Änderungen der Fibrosemarker über die Zeit ergänzend dargestellt.

1. Fibrose, Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt)

- Fibrosemarker Verbesserung/Verschlechterung – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir

Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Morbidity: Fibrose – Histologische Fibrose-Marker Verbesserung und Verschlechterung von Baseline zu Woche 24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)

Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir		BSC mit Tenofovir		Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir vs. BSC mit Tenofovir			
N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
Ishak-Fibrose-Score Verbesserung, Woche 24							
7	1 (14,3)	4	1 (25,0)	0,57 [0,05; 6,86]	0,50 [0,02; 11,09]	-0,11 [-0,60; 0,39]	0,6726
Ishak-Fibrose-Score Verschlechterung, Woche 24							
7	3 (42,9)	4	2 (50,0)	0,86 [0,23; 3,15]	0,75 [0,06; 8,83]	-0,07 [-0,68; 0,54]	0,8273
Knodell-Fibrose-Score Verbesserung, Woche 24							
7	1 (14,3)	4	2 (50,0)	0,29 [0,04; 2,25]	0,17 [0,01; 2,98]	-0,36 [-0,91; 0,20]	0,2225
Knodell-Fibrose-Score Verschlechterung, Woche 24							
7	4 (57,1)	4	2 (50,0)	1,14 [0,35; 3,69]	1,33 [0,11; 15,70]	0,07 [-0,54; 0,68]	0,8273
Metavir-Fibrose-Score Verbesserung, Woche 24							
7	2 (28,6)	4	1 (25,0)	1,14	1,20	0,04	0,9029

Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir		BSC mit Tenofovir		Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir vs. BSC mit Tenofovir			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
				[0,15; 8,99]	[0,07; 19,63]	[-0,50; 0,58]	
Metavir-Fibrose-Score Verschlechterung, Woche 24							
7	4 (57,1)	4	1 (25,0)	2,29 [0,37; 14,03]	4,00 [0,27; 60,32]	0,32 [-0,24; 0,88]	0,3261
Metavir-Aktivitätsgrad Verbesserung, Woche 24							
7	2 (28,6)	4	3 (75,0)	0,38 [0,10; 1,40]	0,13 [0,01; 2,18]	-0,46 [-1,00; 0,08]	0,1561
Metavir-Aktivitätsgrad Verschlechterung, Woche 24							
7	1 (14,3)	4	1 (25,0)	0,57 [0,05; 6,86]	0,50 [0,02; 11,09]	-0,11 [-0,60; 0,39]	0,6726
Histologischer Aktivitätsindex Verbesserung, Woche 24							
7	4 (57,1)	4	3 (75,0)	0,76 [0,32; 1,79]	0,44 [0,03; 6,70]	-0,18 [-0,74; 0,38]	0,5723
Histologischer Aktivitätsindex Verschlechterung, Woche 24							
7	3 (42,9)	4	1 (25,0)	1,71 [0,26; 11,47]	2,25 [0,15; 33,93]	0,18 [-0,38; 0,74]	0,5723
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests							
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets. KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko							

In Studie MYR 202 gab es in der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir zu Woche 24 bei keinem der untersuchten Fibrose-Marker Ishak-Fibrose-Score, Knodell-Fibrose-Score, Metavir-Fibrose-Score, Metavir-Aktivitätsgrad und histologischer Aktivitätsindex einen signifikanten Unterschied im Anteil der Patienten mit Verbesserung bzw. Verschlechterung gegenüber Baseline im Vergleich zu der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir.

- Fibrose, Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt) – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α

Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Morbidity: Fibrose – Histologische Fibrose-Marker Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)

	Intervention			BSC mit PegIFN α			Intervention vs. BSC mit PegIFN α	
	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert ¹	SMD [95%-KI]
Ishak-Fibrose-Score Änderung gegenüber Baseline, Woche 72								
Bulevirtid 2 mg ohne	7	3,29 (1,60)	-0,10 (0,52)	4	0,50 (0,58)	-0,83 (0,77)	0,73 [-1,75; 3,20]	0,39 [-0,85; 1,63]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Intervention			BSC mit PegIFN α			Intervention vs. BSC mit PegIFN α	
	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert ¹	SMD [95%-KI]
PegIFN α							0,5181	
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	4	1,00 (0,82)	2,50 (0,20)	4	0,50 (0,58)	0,25 (0,20)	2,25 [1,49; 3,01] 0,0006	4,68 [2,00; 7,36]
Knodell-Fibrose-Score Änderung gegenüber Baseline, Woche 72								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	7	2,43 (0,98)	0,06 (0,45)	4	0,50 (0,58)	-0,36 (0,66)	0,43 [-1,73; 2,58] 0,6615	0,26 [-0,97; 1,49]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	4	0,75 (0,50)	1,61 (0,19)	4	0,50 (0,58)	0,39 (0,19)	1,21 [0,50; 1,93] 0,0071	2,70 [0,78; 4,61]
Metavir-Fibrose-Score Änderung gegenüber Baseline, Woche 72								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	7	2,43 (0,98)	-0,21 (0,36)	4	0,50 (0,58)	-0,39 (0,54)	0,18 [-1,58; 1,94] 0,8185	0,14 [-1,09; 1,37]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	4	1,25 (0,96)	1,30 (0,19)	4	0,50 (0,58)	0,20 (0,19)	1,10 [0,38; 1,82] 0,0110	2,42 [0,60; 4,25]
Metavir-Aktivitätsgrad Änderung gegenüber Baseline, Woche 72								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	7	2,14 (0,90)	-1,04 (0,35)	4	0,75 (0,96)	-0,43 (0,50)	-0,61 [-2,16; 0,95] 0,3954	-0,51 [-1,76; 0,73]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	4	1,00 (0,00)	0,34 (0,41)	4	0,75 (0,96)	-0,09 (0,41)	0,43 [-1,08; 1,94] 0,4950	0,45 [-0,95; 1,86]
Histologischer Aktivitätsindex Änderung gegenüber Baseline, Woche 72								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	7	10,29 (2,50)	-1,72 (1,10)	4	4,75 (2,75)	-1,49 (1,63)	-0,23 [-5,51; 5,05] 0,9219	-0,06 [-1,29; 1,17]
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	4	6,00 (1,41)	1,68 (1,05)	4	4,75 (2,75)	0,07 (1,05)	1,61 [-2,29; 5,51] 0,3377	0,65 [-0,77; 2,07]
1) p-Wert der ANCOVA								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets. Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFN α . KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; PegIFN α : Peginterferon alfa-2a; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g								

In Studie MYR 203 ergab die ANCOVA-Analyse der Änderung der Fibrose, dass die Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α zu Woche 72 bei keinem der histologischen Fibrose-Markern Ishak-Fibrose-Score, Knodell-Fibrose-Score, Metavir-Fibrose-Score, Metavir-Aktivitätsgrad und histologischer

Aktivitätsindex eine signifikant stärkere Änderung gegenüber Baseline erreichten als die Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α .

In der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α war die Erhöhung der histologischen Fibrose-Marker Ishak-Fibrose-Score, Knodell-Fibrose-Score und Metavir-Fibrose-Score gegenüber Baseline signifikant stärker in der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Die LS-MWD der Interventionsgruppe betrug für den Ishak-Fibrose-Score 2,25 (95%-KI: [1,49; 3,01], $p = 0,0006$), für den Knodell-Fibrose-Score 1,21 (95%-KI: [0,50; 1,93], $p = 0,0071$) und für den Metavir-Fibrose-Score 1,10 (95%-KI: [0,38; 1,82], $p = 0,0110$) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die SMD nach Hedges' g beträgt entsprechend 4,68 (95%-KI: [2,00; 7,36]), 2,70 (95%-KI: [0,78; 4,61]) und 2,42 (95%-KI: [0,60; 4,25]) zu Ungunsten von Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Für die Fibrose-Marker Metavir-Aktivitätsgrad und histologischer Aktivitätsindex bestand zwischen der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α und der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α zu Woche 72 kein signifikanter Unterschied.

- Fibrose, Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt) – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir

Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Morbidity: Fibrose – Histologische Fibrose-Marker Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)

Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir			BSC mit Tenofovir			Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir vs. BSC mit Tenofovir	
N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert ¹	SMD [95%-KI]
Knodell Fibrose Score Änderung gegenüber Baseline, Woche 24							
7	1,57 (0,53)	0,41 (0,34)	4	1,75 (0,96)	0,22 (0,52)	0,19 [-1,26; 1,63] 0,7682	0,18 [-1,06; 1,41]
Metavir Fibrose Score Änderung gegenüber Baseline, Woche 24							
7	1,71 (0,49)	0,52 (0,30)	4	1,50 (0,58)	-0,21 (0,41)	0,72 [-0,46; 1,91] 0,1910	0,83 [-0,45; 2,11]
Metavir Aktivitätsgrad Änderung gegenüber Baseline, Woche 24							
7	1,29 (0,49)	-0,04 (0,29)	4	1,25 (0,50)	-0,24 (0,42)	0,20 [-0,96; 1,36] 0,6953	0,23 [-1,00; 1,47]
Histologischer Aktivitätsindex Änderung gegenüber Baseline, Woche 24							
7	6,86 (2,54)	-0,94 (0,52)	4	7,50 (2,38)	-0,12 (0,87)	-0,82 [-3,16; 1,52] 0,4350	-0,47 [-1,72; 0,77]

Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir			BSC mit Tenofovir			Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir vs. BSC mit Tenofovir	
N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert ¹	SMD [95%-KI]
1) p-Wert der ANCOVA							
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des ITT-Analysesets. KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g							

In Studie MYR 202 zeigte die ANCOVA-Analyse der Änderung der Fibrose, dass die Patienten der Interventionsgruppe mit der Kombination Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir zu Woche 24 eine signifikant stärkere Verringerung der Lebersteifigkeit gegenüber Baseline erreichten als die Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir. Die LS-MWD der Interventionsgruppe betrug $-2,33$ (95%-KI: $[-4,42; -0,25]$, $p = 0,0297$) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die SMD nach Hedges' g beträgt $-0,79$ (95%-KI: $[-1,50; -0,07]$) zugunsten von Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir.

Bei den Fibrose-Markern Ishak-Fibrose-Score, Knodell-Fibrose-Score, Metavir-Fibrose-Score, Metavir-Aktivitätsgrad und histologischer Aktivitätsindex war hingegen zu Woche 24 die Änderung gegenüber Baseline zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe nicht signifikant unterschiedlich.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurden keine Meta-Analysen zu Bulevirtid durchgeführt und dargestellt, da jeweils nur eine Studie mit Ergebnissen für jede Kontrollgruppe zur Verfügung stand (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie MYR 203 wurde in Russland und die Studie MYR 202 in Russland und Deutschland durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“

Studie	Operationalisierung
	Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFNa
MYR 203	Keine Daten verfügbar.
	Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir
MYR 202	Keine Daten verfügbar.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Trifft nicht zu, da keine Daten verfügbar sind.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Keine Daten verfügbar.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Keine Daten verfügbar.

4.3.1.3.1.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
	<i>Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir</i>
MYR 202	<p>Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA, Version 21.0. Die SOC- und PT-Schreibweisen wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.</p> <p>Alle UE und schwerwiegende UE wurden als „treatment-emergent adverse events“ (TEAE) erfasst, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten.</p> <p>Für die Analysen wurden alle UE während der Behandlung und während des Follow-ups betrachtet.</p> <p>Der Schweregrad der UE wurde gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 eingestuft.</p> <p>1. <u>Unerwünschte Ereignisse (UE)</u></p> <p>Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE, schwerwiegendem UE, schwerem UE und Therapieabbruch wegen UE dargestellt.</p> <p>Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-Konfidenzintervall (KI).</p> <p>2. <u>UE nach MedDRA-SOC, mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe</u></p>

Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit dem unerwünschten Ereignissen nach MedDRA-SOC mit mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe dargestellt.
Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-Konfidenzintervall (KI).

3. UE nach MedDRA-PT, mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe

Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit dem unerwünschten Ereignissen nach MedDRA-PT mit mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe dargestellt.
Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-Konfidenzintervall (KI).

4. Schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC, mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe

Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach MedDRA-SOC mit mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe dargestellt.
Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-Konfidenzintervall (KI).

5. Schwerwiegende UE nach MedDRA-PT, mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe

Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach MedDRA-PT mit mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe dargestellt.
Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-Konfidenzintervall (KI).

6. Schwere UE nach MedDRA-SOC, mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe

Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen nach MedDRA-SOC mit mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe dargestellt.
Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-Konfidenzintervall (KI).

7. Schwere UE nach MedDRA-PT, mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe

Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen nach MedDRA-PT mit mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe dargestellt.
Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-Konfidenzintervall (KI).

8. Therapieabbruch wegen UE nach MedDRA-SOC

Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach MedDRA-SOC dargestellt.

Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-Konfidenzintervall (KI).

9. Therapieabbruch wegen UE nach MedDRA-PT

Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach MedDRA-PT dargestellt.

Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-Konfidenzintervall (KI).

10. UE von besonderem Interesse

Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle dargestellt. In der Studie MYR 202 wurden keine UE von besonderem Interesse definiert. Da in der Studie MYR 203 die Reaktionen an der Injektionsstelle als UE von besonderem Interesse a priori definiert waren, werden diese auch für die Studie MYR 202 dargestellt.

Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-Konfidenzintervall (KI).

Datenbasis: Sicherheits-Analyseset

Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α

MYR 203 Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA, Version 21.0. Die SOC- und PT-Schreibweisen wurden ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.

Alle UE und schwerwiegende UE wurden als „treatment-emergent adverse events“ (TEAE) erfasst, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten.

Für die Analysen wurden alle UE während der Behandlung und während des Follow-up-Zeitraums betrachtet.

Der Schweregrad der UE wurde gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 eingestuft.

1. Unerwünschte Ereignisse (UE)

Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE, schwerwiegendem UE, schwerem UE, Therapieabbruch wegen UE, Therapieabbruch wegen UE aufgrund von Bulevirtid und Therapieabbruch wegen UE aufgrund von PegIFN α dargestellt.

Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-Konfidenzintervall (KI).

2. UE nach MedDRA-SOC, mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe

Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach MedDRA-SOC mit mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe dargestellt.

Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-Konfidenzintervall (KI).

3. UE nach MedDRA-PT, mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe

Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach MedDRA-PT mit mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe dargestellt.

Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-Konfidenzintervall (KI).

4. Schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC, mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe

Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach MedDRA-SOC mit mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe dargestellt.

Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-Konfidenzintervall (KI).

5. Schwerwiegende UE nach MedDRA-PT, mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe

Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach MedDRA-PT mit mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe dargestellt.

Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-Konfidenzintervall (KI).

6. Schwere UE nach MedDRA-SOC, mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe

Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen nach MedDRA-SOC mit mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe dargestellt.

Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-Konfidenzintervall (KI).

7. Schwere UE nach MedDRA-PT, mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe

Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen nach MedDRA-PT mit mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe dargestellt.

Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-Konfidenzintervall (KI).

8. Therapieabbruch wegen UE nach MedDRA-SOC

Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach MedDRA-SOC dargestellt.

Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-Konfidenzintervall (KI).

9. Therapieabbruch wegen UE nach MedDRA-PT

Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach MedDRA-PT dargestellt.

Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-

Konfidenzintervall (KI).

10. UE von besonderem Interesse

Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle dargestellt. Dieses UE von besonderem Interesse war in der Studie MYR 203 a priori definiert.

Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95%-Konfidenzintervall (KI).

Datenbasis: Sicherheits-Analyseset

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MYR 202	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
MYR 203	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in beiden Studien als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Weniger als 5 % der Patienten wurden aus der ITT-Population ausgeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird insgesamt als hoch eingestuft, da es sich bei beiden Studien um ein offenes Studiendesign handelt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

1. Unerwünschte Ereignisse

- Unerwünschte Ereignisse – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir

Tabelle 4-68: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)

Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir		BSC mit Tenofovir		Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir vs. BSC mit Tenofovir			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert ¹
Jegliche UE							
28	18 (64,3)	28	14 (50,0)	1,29 [0,81; 2,04]	1,80 [0,62; 5,25]	0,14 [-0,11; 0,40]	0,2844
Schwerwiegende UE							
28	0 (0,0)	28	1 (3,6)	0,33 [0,01; 7,85]	0,32 [0,01; 8,24]	-0,04 [-0,10; 0,03]	0,3173
Schwere UE							
28	3 (10,7)	28	1 (3,6)	3,00 [0,33; 27,12]	3,24 [0,32; 33,22]	0,07 [-0,06; 0,21]	0,3037
Therapieabbruch wegen UE							
28	0 (0,0)	28	1 (3,6)	0,33 [0,01; 7,85]	0,32 [0,01; 8,24]	-0,04 [-0,10; 0,03]	0,3173
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests							
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheits-Analysesets. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; PT: MedDRA bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SOC: MedDRA Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse							

In Studie MYR 202 war das Auftreten jeglicher UE, schwerwiegender UE, schwerer UE und der Therapieabbrüche wegen UE zwischen der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir und der Kontrollgruppe mit HBV-Begleittherapie Tenofovir nicht signifikant unterschiedlich.

Jegliche UE traten bei 64,3 % Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir und bei 50,0 % der Patienten der Kontrollgruppe mit HBV-Begleittherapie Tenofovir auf. Ein schwerwiegendes UE ereignete sich bei einem Patienten (3,6 %) der Kontrollgruppe, welches zum Therapieabbruch führte. Schwere UE traten bei drei

der Patienten (10,7 %) der Interventionsgruppe und bei einem Patienten (3,6 %) der Kontrollgruppe auf.

- Unerwünschte Ereignisse – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α

Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)

	Intervention		BSC mit PegIFN α		Intervention vs. BSC mit PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
Jegliche UE								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	15 (100,0)	15	13 (86,7)	1,15 [0,91; 1,44]	5,74 [0,25; 130,37]	0,13 [-0,04; 0,31]	0,1501
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	15 (100,0)	15	13 (86,7)	1,15 [0,91; 1,44]	5,74 [0,25; 130,37]	0,13 [-0,04; 0,31]	0,1501
Schwerwiegende UE								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	0 (0,0)	1,00 [0,02; 47,38]	1,00 [0,02; 53,66]	0,00 [-0,00; 0,00]	n.b.
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	1 (6,7)	15	0 (0,0)	3,00 [0,13; 68,26]	3,21 [0,12; 85,20]	0,07 [-0,06; 0,19]	0,3173
Schwere UE								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	3 (20,0)	15	7 (46,7)	0,43 [0,14; 1,35]	0,29 [0,06; 1,45]	-0,27 [-0,59; 0,06]	0,1277
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	11 (73,3)	15	7 (46,7)	1,57 [0,84; 2,92]	3,14 [0,68; 14,50]	0,27 [-0,07; 0,60]	0,1427
Therapieabbruch wegen UE								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	2 (13,3)	0,20 [0,01; 3,85]	0,17 [0,01; 3,96]	-0,13 [-0,31; 0,04]	0,1501
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	1 (6,7)	15	2 (13,3)	0,50 [0,05; 4,94]	0,46 [0,04; 5,75]	-0,07 [-0,28; 0,15]	0,5496
Therapieabbruch wegen UE aufgrund von Bulevirtid								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	0 (0,0)	1,00 [0,02; 47,38]	1,00 [0,02; 53,66]	0,00 [-0,00; 0,00]	n.b.
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	0 (0,0)	15	0 (0,0)	1,00 [0,02; 47,38]	1,00 [0,02; 53,66]	0,00 [-0,00; 0,00]	n.b.
Therapieabbruch wegen UE aufgrund von PegIFNα								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	2 (13,3)	0,20 [0,01; 3,85]	0,17 [0,01; 3,96]	-0,13 [-0,31; 0,04]	0,1501
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	1 (6,7)	15	2 (13,3)	0,50 [0,05; 4,94]	0,46 [0,04; 5,75]	-0,07 [-0,28; 0,15]	0,5496
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheits-Analysesets. Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFN α . MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.								

KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; PegIFN α : Peginterferon alfa-2a; PT: MedDRA bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SOC: MedDRA Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse

In Studie MYR 203 war das Auftreten jeglicher UE, schwerwiegender UE, schwerer UE, der Therapieabbrüche wegen UE und der Therapieabbrüche wegen UE aufgrund von PegIFN α in den Interventionsgruppen Bulevirtid 2 mg ohne und mit HBV-Begleittherapie PegIFN α im Vergleich zu der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α jeweils nicht signifikant unterschiedlich.

Jegliche UE traten bei allen Patienten der beiden Interventionsgruppen und bei 86,7 % der Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α auf. Ein schwerwiegendes UE ereignete sich bei einem Patienten (6,7 %) der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Schwere UE traten bei 20,0 % der Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , 73,3 % der Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α und 46,7 % der Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α auf. Zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE kam es bei einem Patienten (6,7 %) der Interventionsgruppe mit Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α und zwei Patienten (13,3 %) der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . In beiden Interventionsgruppen traten keine Therapieabbrüche wegen UE aufgrund von Bulevirtid auf. Entsprechend handelt es sich bei allen Therapieabbrüchen aufgrund von UE um Therapieabbrüche wegen UE aufgrund von PegIFN α .

Ergänzende Analysen:

Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 201 [HDV])

	Intervention		BSC mit PegIFN α		Intervention vs. BSC mit PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
Jegliche UE								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	8 (100,0)	8	8 (100,0)	1,00 [0,80; 1,25]	1,00 [0,02; 56,46]	0,00 [-0,00; 0,00]	1,0000
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	8 (100,0)	8	8 (100,0)	1,00 [0,80; 1,25]	1,00 [0,02; 56,46]	0,00 [-0,00; 0,00]	1,0000
Schwerwiegende UE								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	0 (0,0)	8	0 (0,0)	1,00 [0,02; 45,13]	1,00 [0,02; 56,46]	0,00 [-0,00; 0,00]	1,0000
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	0 (0,0)	8	0 (0,0)	1,00 [0,02; 45,13]	1,00 [0,02; 56,46]	0,00 [-0,00; 0,00]	1,0000

Schwere UE								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	2 (25,0)	8	2 (25,0)	1,00 [0,18; 5,46]	1,00 [0,10; 9,61]	0,00 [-0,42; 0,42]	1,0000
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	1 (12,5)	8	2 (25,0)	0,50 [0,06; 4,47]	0,43 [0,03; 5,98]	-0,13 [-0,50; 0,25]	0,5351
Therapieabbruch wegen UE								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	0 (0,0)	8	0 (0,0)	1,00 [0,02; 45,13]	1,00 [0,02; 56,46]	0,00 [-0,00; 0,00]	1,0000
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	1 (12,5)	8	0 (0,0)	3,00 [0,14; 64,26]	3,40 [0,12; 96,70]	0,12 [-0,10; 0,35]	0,3173
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheits-Analysesets. Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFN α . MedDRA-Version 18.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; PegIFN α : Peginterferon alfa-2a; PT: MedDRA bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SOC: MedDRA Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse								

In Studie MYR 201 [HDV] traten bei allen Patienten in allen Behandlungsgruppen UE auf, jedoch bei keinem Patienten schwerwiegende UE. Schwere UE ereigneten sich jeweils bei zwei Patienten (jeweils 25,0 %) der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α und der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α , aber nur bei einem Patienten (12,5 %) der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Ein Patient (12,5 %) der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α brach die Therapie wegen eines UEs ab, in den anderen beiden Gruppen jeweils keiner.

2. Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-SOC, mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe

- Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-SOC, mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir

Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-SOC – mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)

Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir		BSC mit Tenofovir		Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir vs. BSC mit Tenofovir			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
28	6 (21,4)	28	2 (7,1)	3,00	3,55	0,14	0,1301

Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir		BSC mit Tenofovir		Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir vs. BSC mit Tenofovir			
N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
				[0,66; 13,61]	[0,65; 19,37]	[-0,04; 0,32]	
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
28	3 (10,7)	28	0 (0,0)	7,00 [0,38; 129,55]	7,82 [0,39; 158,87]	0,11 [-0,01; 0,22]	0,0777
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
28	7 (25,0)	28	5 (17,9)	1,40 [0,50; 3,89]	1,53 [0,42; 5,58]	0,07 [-0,14; 0,29]	0,5186
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
28	4 (14,3)	28	1 (3,6)	4,00 [0,48; 33,58]	4,50 [0,47; 43,09]	0,11 [-0,04; 0,25]	0,1635
SOC: Erkrankungen des Nervensystems							
28	5 (17,9)	28	0 (0,0)	11,00 [0,64; 189,96]	13,34 [0,70; 253,89]	0,18 [0,04; 0,32]	0,0202
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
28	4 (14,3)	28	0 (0,0)	9,00 [0,51; 159,70]	10,47 [0,54; 204,32]	0,14 [0,01; 0,27]	0,0397
SOC: Untersuchungen							
28	11 (39,3)	28	11 (39,3)	1,00 [0,52; 1,92]	1,00 [0,34; 2,92]	0,00 [-0,26; 0,26]	1,0000
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests							
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheits-Analysesets. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: MedDRA bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SOC: MedDRA Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse							

In Studie MYR 202 traten **allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** bei 21,4 % der Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir und bei 7,1 % der Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir allein auf. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,1301$).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums ereigneten sich in der Interventionsgruppen mit Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (10,7 % gegenüber 0,0 %; RR = 7,00, 95%-KI: [0,38; 129,55]; OR = 7,82, 95%-KI: [0,39; 158,87]; $p = 0,0777$).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems traten bei 25,0 % Patienten der Interventionsgruppe mit Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir und bei 17,9 % der Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir auf. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,5186$).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ereigneten sich bei 14,3 % der Patienten der Interventionsgruppe mit Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir. Der Anteil von 3,6 % der Patienten in der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir unterscheidet sich von der Interventionsgruppe nicht signifikant ($p = 0,1635$).

Erkrankungen des Nervensystems erlitten 17,9 % der Patienten der Interventionsgruppe mit Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir, jedoch kein Patient der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir. Der Unterschied ist statistisch signifikant (RR = 11,00, 95%-KI: [0,64; 189,96]; OR = 13,34, 95%-KI: [0,70; 253,89]; $p = 0,0202$).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten bei 14,3 % der Patienten der Interventionsgruppe mit Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir, jedoch bei keinem Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir auf. Auch dieser Unterschied ist statistisch signifikant (RR = 9,00, 95%-KI: [0,51; 159,70]; OR = 10,47, 95%-KI: [0,54; 204,32]; $p = 0,0397$).

UE in der SOC **Untersuchungen** traten in beiden Behandlungsgruppen gleich häufig auf (jeweils bei 39,3 % der Patienten).

- Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-SOC, mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α

Tabelle 4-72: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-SOC – mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)

	Intervention		BSC mit PegIFN α		Intervention vs. BSC mit PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	4 (26,7)	15	10 (66,7)	0,40 [0,16; 1,00]	0,18 [0,04; 0,87]	-0,40 [-0,73; -0,07]	0,0309
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	12 (80,0)	15	10 (66,7)	1,20 [0,77; 1,86]	2,00 [0,38; 10,51]	0,13 [-0,18; 0,45]	0,4169
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	1 (6,7)	15	2 (13,3)	0,50 [0,05; 4,94]	0,46 [0,04; 5,75]	-0,07 [-0,28; 0,15]	0,5496
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	1 (6,7)	15	2 (13,3)	0,50 [0,05; 4,94]	0,46 [0,04; 5,75]	-0,07 [-0,28; 0,15]	0,5496
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	2 (13,3)	0,20 [0,01; 3,85]	0,17 [0,01; 3,96]	-0,13 [-0,31; 0,04]	0,1501
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	0 (0,0)	15	2 (13,3)	0,20 [0,01; 3,85]	0,17 [0,01; 3,96]	-0,13 [-0,31; 0,04]	0,1501

	Intervention		BSC mit PegIFN α		Intervention vs. BSC mit PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	2 (13,3)	15	5 (33,3)	0,40 [0,09; 1,75]	0,31 [0,05; 1,93]	-0,20 [-0,49; 0,09]	0,2029
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	1 (6,7)	15	5 (33,3)	0,20 [0,03; 1,51]	0,14 [0,01; 1,42]	-0,27 [-0,54; 0,00]	0,0726
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	2 (13,3)	15	2 (13,3)	1,00 [0,16; 6,20]	1,00 [0,12; 8,21]	-0,00 [-0,24; 0,24]	1,0000
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	0 (0,0)	15	2 (13,3)	0,20 [0,01; 3,85]	0,17 [0,01; 3,96]	-0,13 [-0,31; 0,04]	0,1501
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	10 (66,7)	15	10 (66,7)	1,00 [0,60; 1,66]	1,00 [0,22; 4,56]	-0,00 [-0,34; 0,34]	1,0000
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	12 (80,0)	15	10 (66,7)	1,20 [0,77; 1,86]	2,00 [0,38; 10,51]	0,13 [-0,18; 0,45]	0,4169
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	1 (6,7)	15	4 (26,7)	0,25 [0,03; 1,98]	0,20 [0,02; 2,02]	-0,20 [-0,46; 0,06]	0,1485
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	2 (13,3)	15	4 (26,7)	0,50 [0,11; 2,33]	0,42 [0,06; 2,77]	-0,13 [-0,42; 0,15]	0,3694
SOC: Erkrankungen des Nervensystems								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	3 (20,0)	15	4 (26,7)	0,75 [0,20; 2,79]	0,69 [0,12; 3,79]	-0,07 [-0,37; 0,24]	0,6713
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	1 (6,7)	15	4 (26,7)	0,25 [0,03; 1,98]	0,20 [0,02; 2,02]	-0,20 [-0,46; 0,06]	0,1485
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	3 (20,0)	15	3 (20,0)	1,00 [0,24; 4,18]	1,00 [0,17; 5,98]	0,00 [-0,29; 0,29]	1,0000
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	3 (20,0)	15	3 (20,0)	1,00 [0,24; 4,18]	1,00 [0,17; 5,98]	0,00 [-0,29; 0,29]	1,0000
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	2 (13,3)	15	0 (0,0)	5,00 [0,26; 96,13]	5,74 [0,25; 130,37]	0,13 [-0,04; 0,31]	0,1501
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	0 (0,0)	15	0 (0,0)	NA	NA	NA	NA
SOC: Psychiatrische Erkrankungen								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	1 (6,7)	15	3 (20,0)	0,33 [0,04; 2,85]	0,29 [0,03; 3,12]	-0,13 [-0,37; 0,11]	0,2909
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	0 (0,0)	15	3 (20,0)	0,14 [0,01; 2,55]	0,12 [0,01; 2,45]	-0,20 [-0,40; 0,00]	0,0726
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	5 (33,3)	0,09 [0,01; 1,51]	0,06 [0,00; 1,24]	-0,33 [-0,57; -0,09]	0,0160
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	1 (6,7)	15	5 (33,3)	0,20 [0,03; 1,51]	0,14 [0,01; 1,42]	-0,27 [-0,54; 0,00]	0,0726
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								

	Intervention		BSC mit PegIFN α		Intervention vs. BSC mit PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	3 (20,0)	0,14 [0,01; 2,55]	0,12 [0,01; 2,45]	-0,20 [-0,40; 0,00]	0,0726
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	1 (6,7)	15	3 (20,0)	0,33 [0,04; 2,85]	0,29 [0,03; 3,12]	-0,13 [-0,37; 0,11]	0,2909
SOC: Untersuchungen								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	13 (86,7)	15	7 (46,7)	1,86 [1,04; 3,30]	7,43 [1,23; 45,01]	0,40 [0,09; 0,71]	0,0223
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	11 (73,3)	15	7 (46,7)	1,57 [0,84; 2,92]	3,14 [0,68; 14,50]	0,27 [-0,07; 0,60]	0,1427
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheits-Analysesets. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PegIFN α : Peginterferon alfa-2a; PT: MedDRA bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SOC: MedDRA Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse								

In Studie MYR 203 traten **allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** signifikant seltener bei Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α als bei Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α auf (26,7 % gegenüber 66,7 %; $p = 0,0309$). Zwischen der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α und der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der Inzidenz allgemeiner Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (80,0 % gegenüber 66,7 %; RR = 1,20, 95%-KI: [0,77; 1,86]; OR = 2,00, 95%-KI: [0,38; 10,51]; $p = 0,4169$).

Das Auftreten von **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums** war in den Interventionsgruppen Bulevirtid 2 mg ohne und mit HBV-Begleittherapie PegIFN α im Vergleich zu der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α jeweils nicht signifikant unterschiedlich (jeweils 6,7 % gegenüber 13,3 %; $p = 0,5496$).

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse traten bei zwei Patienten (13,3 %) der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α , jedoch bei keinem der Patienten der beiden Interventionsgruppen auf. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (jeweils $p = 0,1501$).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes traten bei 13,3 % der Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α und 6,7 % der Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α auf. Der Anteil von 33,3 % der Patienten in der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α unterscheidet sich von jeder der beiden Interventionsgruppen nicht signifikant ($p =$

0,2029 vs. Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α ; $p = 0,0726$ vs. Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege erlitten jeweils 13,3 % der Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α und der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α , jedoch kein Patient der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Die Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe sind jeweils statistisch nicht signifikant ($p = 0,1501$).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems traten bei jeweils 66,7 % der Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α und der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α und bei 80,0 % der Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α auf. Die Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe sind jeweils statistisch nicht signifikant ($p = 0,4169$).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ereigneten sich bei 6,7 % der Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α und 13,3 % der Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Der Anteil von 26,7 % der Patienten in der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α unterscheidet sich demgegenüber nicht signifikant ($p = 0,1485$ vs. Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α ; $p = 0,3694$ vs. Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α).

Erkrankungen des Nervensystems erlitten 20,0 % der Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , 6,7 % Patienten der der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α und 26,7 % der Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Der Unterschied zwischen den Interventionsgruppen und der Kontrollgruppe ist jeweils statistisch nicht signifikant ($p = 0,6713$ vs. Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α ; $p = 0,1485$ vs. Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten in allen drei Behandlungsgruppen jeweils bei 20,0 % der Patienten auf.

Die Inzidenz der **Leber- und Gallenerkrankungen** lag der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α bei 13,3 % und in der Interventionsgruppe mit Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α unter 10 %. In der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α traten keine Leber- und Gallenerkrankungen auf. Der Unterschied zwischen der Interventionsgruppe mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α und der Kontrollgruppe ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,1501$).

Psychiatrische Erkrankungen traten bei 6,7 % der Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α und 20,0 % der Patienten der

Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α , jedoch nicht in der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α auf. Der Unterschied zwischen den Interventionsgruppen und der Kontrollgruppe ist jeweils statistisch nicht signifikant ($p = 0,2909$ vs. Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α ; $p = 0,0726$ vs. Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ereigneten sich signifikant häufiger bei Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α als bei Patienten der Interventionsgruppe mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α (33,3 % gegenüber 0,0 %; $p = 0,0160$). Zwischen der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α und der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der Inzidenz von Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (6,7 % gegenüber 33,3 %; $p = 0,1427$).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen traten bei 6,7 % der Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α und 20,0 % der Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α , jedoch nicht in der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α auf. Der Unterschied zwischen den Interventionsgruppen und der Kontrollgruppe ist jeweils statistisch nicht signifikant ($p = 0,0726$ vs. Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α ; $p = 0,2909$ vs. Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α).

UE in der SOC **Untersuchungen** ereigneten sich signifikant häufiger bei Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α als bei Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α (86,7 % gegenüber 46,7 %; RR = 1,86, 95%-KI: [1,04; 3,30]; OR = 7,43, 95%-KI: [1,23; 45,01]; $p = 0,0223$). Zwischen der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α und der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der Inzidenz von Untersuchungen (73,3 % gegenüber 46,7 %; $p = 0,1427$).

Ergänzende Analysen

Tabelle 4-73: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-SOC – mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 201 [HDV])

	Intervention		BSC mit PegIFN α		Intervention vs. BSC mit PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹

	Intervention		BSC mit PegIFN α		Intervention vs. BSC mit PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	5 (62,5)	8	4 (50,0)	1,25 [0,52; 3,00]	1,67 [0,23; 12,22]	0,13 [-0,36; 0,61]	0,6256
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	4 (50,0)	8	4 (50,0)	1,00 [0,38; 2,66]	1,00 [0,14; 7,10]	0,00 [-0,49; 0,49]	1,0000
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	0 (0,0)	8	0 (0,0)	1,00 [0,02; 45,13]	1,00 [0,18; 56,46]	0,00 [-0,00; 0,00]	1,0000
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	1 (12,5)	8	0 (0,0)	3,00 [0,14; 64,26]	3,40 [0,12; 96,70]	0,12 [-0,10; 0,35]	0,3173
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	8 (100,0)	8	7 (87,5)	1,13 [0,81; 1,58]	3,40 [0,12; 0,96]	0,12 [-0,10; 0,35]	0,3173
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	8 (100,0)	8	7 (87,5)	1,13 [0,81; 1,58]	3,40 [0,12; 0,96]	0,12 [-0,10; 0,35]	0,3173
SOC: Erkrankungen des Nervensystems								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	1 (12,5)	8	1 (12,5)	1,00 [0,07; 13,37]	1,00 [0,05; 19,36]	0,00 [-0,35; 0,35]	1,0000
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	0 (0,0)	8	1 (12,5)	0,33 [0,02; 7,14]	0,29 [0,01; 8,37]	-0,12 [-0,35; 0,10]	0,3173
SOC: Untersuchungen								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	7 (87,5)	8	3 (37,5)	2,33 [0,92; 5,93]	11,67 [0,92; 147,56]	0,50 [0,09; 0,90]	0,0455
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	4 (50,0)	8	3 (37,5)	1,33 [0,43; 4,13]	1,67 [0,23; 12,22]	0,13 [-0,36; 0,61]	0,6256
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheits-Analysesets. Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFN α . MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PegIFN α : Peginterferon alfa-2a; PT: MedDRA bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SOC: MedDRA Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse								

In Studie MYR 201 [HDV] traten **allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** bei 62,5 % der Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α und bei jeweils 50,0 % der Patienten der der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α und der Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α auf.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes ereigneten sich bei einem Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α , in den anderen beiden Gruppen hingegen nicht.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems erlitten alle Patienten der beiden Interventionsgruppen Bulevirtid 2 mg ohne und mit HBV-Begleittherapie PegIFN α sowie 87,5 % der Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α .

Erkrankungen des Nervensystems traten bei jeweils einem (12,5 %) der Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α und der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α , jedoch nicht in der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α auf.

UE in der SOC **Untersuchungen** ereigneten sich häufiger bei Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α als bei Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α und der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (87,5 % gegenüber 50,0 % bzw. 37,5 %). Diese SOC enthält auch Laborwertänderungen mit CTCAE Grad 1 und 2 und sind daher nicht grundsätzlich als patientenrelevant zu sehen.

3. Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-PT, mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe

- Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-PT, mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir

Tabelle 4-74: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT – mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)

Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir		BSC mit Tenofovir		Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir vs. BSC mit Tenofovir			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
PT: Alaninaminotransferase erhöht							
28	4 (14,3)	28	4 (14,3)	1,00 [0,28; 3,61]	1,00 [0,22; 4,47]	0,00 [-0,18; 0,18]	1,0000
PT: Aspartataminotransferase erhöht							
28	3 (10,7)	28	3 (10,7)	1,00 [0,22; 4,54]	1,00 [0,18; 5,44]	0,00 [-0,16; 0,16]	1,0000
PT: Gallensäuren gesamt, erhöht							
28	8 (28,6)	28	6 (21,4)	1,33 [0,53; 3,35]	1,47 [0,43; 4,97]	0,07 [-0,15; 0,30]	0,5408
PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht							

Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir		BSC mit Tenofovir		Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir vs. BSC mit Tenofovir			
N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
28	0 (0,0)	28	3 (10,7)	0,14 [0,01; 2,64]	0,13 [0,01; 2,60]	-0,11 [-0,22; 0,01]	0,0777
PT: Leukopenie							
28	4 (14,3)	28	1 (3,6)	4,00 [0,48; 33,58]	4,50 [0,47; 43,09]	0,11 [-0,04; 0,25]	0,1635
PT: Lymphopenie							
28	3 (10,7)	28	0 (0,0)	7,00 [0,38; 129,55]	7,82 [0,39; 158,87]	0,11 [-0,01; 0,22]	0,0777
PT: Neutropenie							
28	1 (3,6)	28	3 (10,7)	0,33 [0,04; 3,01]	0,31 [0,03; 3,16]	-0,07 [-0,21; 0,06]	0,3037
PT: Thrombozytopenie							
28	3 (10,7)	28	3 (10,7)	1,00 [0,22; 4,54]	1,00 [0,18; 5,44]	0,00 [-0,16; 0,16]	1,0000
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests							
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheits-Analysesets. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: MedDRA bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SOC: MedDRA Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse							

In Studie MYR 202 traten folgende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-PT mit mindestens 10 % Inzidenz in der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir oder der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir auf: Alaninaminotransferase erhöht (jeweils 14,3 %), Aspartataminotransferase erhöht (jeweils 10,7 %), Gallensäuren gesamt erhöht (28,6 % gegenüber 21,4 %; p = 0,5408), Gamma-Glutamyltransferase erhöht (0,0 % gegenüber 10,7 %; p = 0,0777), Leukopenie (14,3 % gegenüber 3,6 %; p = 0,1635), Lymphopenie (10,7 % gegenüber 0,0 %; p = 0,0777), Neutropenie (3,6 % gegenüber 10,7 %; p = 0,3037) und Thrombozytopenie (jeweils 10,7 %).

Keines der mit mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe aufgetretenen unerwünschten Ereignisse nach MedDRA-PT unterschied sich in der Inzidenz signifikant zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe.

- Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-PT, mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α

Tabelle 4-75: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-PT – mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)

	Intervention	BSC mit PegIFN α	Intervention vs. BSC mit PegIFN α
--	--------------	-------------------------	--

	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p- Wert ¹
PT: Alaninaminotransferase erhöht								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	8 (53,3)	15	5 (33,3)	1,60 [0,68; 3,77]	2,29 [0,52; 10,01]	0,20 [-0,15; 0,55]	0,2772
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	5 (33,3)	15	5 (33,3)	1,00 [0,36; 2,75]	1,00 [0,22; 4,56]	0,00 [-0,34; 0,34]	1,0000
PT: Alopezie								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	4 (26,7)	0,11 [0,01; 1,90]	0,08 [0,00; 1,69]	-0,27 [-0,49; -0,04]	0,0347
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	0 (0,0)	15	4 (26,7)	0,11 [0,01; 1,90]	0,08 [0,00; 1,69]	-0,27 [-0,49; -0,04]	0,0347
PT: Anämie								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	3 (20,0)	0,14 [0,01; 2,55]	0,12 [0,01; 2,45]	-0,20 [-0,40; 0,00]	0,0726
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	2 (13,3)	15	3 (20,0)	0,67 [0,13; 3,44]	0,62 [0,09; 4,34]	-0,07 [-0,33; 0,20]	0,6300
PT: Appetit vermindert								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	2 (13,3)	0,20 [0,01; 3,85]	0,17 [0,01; 3,96]	-0,13 [-0,31; 0,04]	0,1501
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	0 (0,0)	15	2 (13,3)	0,20 [0,01; 3,85]	0,17 [0,01; 3,96]	-0,13 [-0,31; 0,04]	0,1501
PT: Aspartataminotransferase erhöht								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	8 (53,3)	15	5 (33,3)	1,60 [0,68; 3,77]	2,29 [0,52; 10,01]	0,20 [-0,15; 0,55]	0,2772
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	4 (26,7)	15	5 (33,3)	0,80 [0,27; 2,41]	0,73 [0,15; 3,49]	-0,07 [-0,39; 0,26]	0,6953
PT: Asthenie								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	3 (20,0)	0,14 [0,01; 2,55]	0,12 [0,01; 2,45]	-0,20 [-0,40; 0,00]	0,0726
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	3 (20,0)	15	3 (20,0)	1,00 [0,24; 4,18]	1,00 [0,17; 5,98]	0,00 [-0,29; 0,29]	1,0000
PT: Atemwegsinfektion								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	1 (6,7)	0,33 [0,01; 7,58]	0,31 [0,01; 8,28]	-0,07 [-0,19; 0,06]	0,3173
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	2 (13,3)	15	1 (6,7)	2,00 [0,20; 19,78]	2,15 [0,17; 26,67]	0,07 [-0,15; 0,28]	0,5496
PT: Ausschlag								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	3 (20,0)	0,14 [0,01; 2,55]	0,12 [0,01; 2,45]	-0,20 [-0,40; 0,00]	0,0726
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	1 (6,7)	15	3 (20,0)	0,33 [0,04; 2,85]	0,29 [0,03; 3,12]	-0,13 [-0,37; 0,11]	0,2909
PT: Erythropenie								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	4 (26,7)	0,11 [0,01; 1,90]	0,08 [0,00; 1,69]	-0,27 [-0,49; -0,04]	0,0347
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	0 (0,0)	15	4 (26,7)	0,11 [0,01; 1,90]	0,08 [0,00; 1,69]	-0,27 [-0,49; -0,04]	0,0347
PT: Gallensäuren gesamt, erhöht								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	12 (80,0)	15	5 (33,3)	2,40 [1,12; 5,13]	8,00 [1,52; 42,04]	0,47 [0,15; 0,78]	0,0112

	Intervention		BSC mit PegIFN α		Intervention vs. BSC mit PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	10 (66,7)	15	5 (33,3)	2,00 [0,90; 4,45]	4,00 [0,88; 18,26]	0,33 [-0,00; 0,67]	0,0726
PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	4 (26,7)	15	4 (26,7)	1,00 [0,31; 3,28]	1,00 [0,20; 5,04]	-0,00 [-0,32; 0,32]	1,0000
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	4 (26,7)	15	4 (26,7)	1,00 [0,31; 3,28]	1,00 [0,20; 5,04]	-0,00 [-0,32; 0,32]	1,0000
PT: Grippeähnliche Erkrankung								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	1 (6,7)	0,33 [0,01; 7,58]	0,31 [0,01; 8,28]	-0,07 [-0,19; 0,06]	0,3173
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	9 (60,0)	15	1 (6,7)	9,00 [1,30; 62,51]	21,00 [2,16; 204,61]	0,53 [0,26; 0,81]	0,0023
PT: Hämoglobin erniedrigt								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	1 (6,7)	15	4 (26,7)	0,25 [0,03; 1,98]	0,20 [0,02; 2,02]	-0,20 [-0,46; 0,06]	0,1485
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	0 (0,0)	15	4 (26,7)	0,11 [0,01; 1,90]	0,08 [0,00; 1,69]	-0,27 [-0,49; -0,04]	0,0347
PT: Hyperthermie								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	1 (6,7)	15	7 (46,7)	0,14 [0,02; 1,02]	0,08 [0,01; 0,79]	-0,40 [-0,68; -0,12]	0,0149
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	0 (0,0)	15	7 (46,7)	0,07 [0,00; 1,07]	0,04 [0,00; 0,72]	-0,47 [-0,72; -0,21]	0,0030
PT: Kopfschmerz								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	1 (6,7)	15	3 (20,0)	0,33 [0,04; 2,85]	0,29 [0,03; 3,12]	-0,13 [-0,37; 0,11]	0,2909
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	1 (6,7)	15	3 (20,0)	0,33 [0,04; 2,85]	0,29 [0,03; 3,12]	-0,13 [-0,37; 0,11]	0,2909
PT: Leukopenie								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	4 (26,7)	15	9 (60,0)	0,44 [0,17; 1,13]	0,24 [0,05; 1,13]	-0,33 [-0,67; 0,00]	0,0701
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	8 (53,3)	15	9 (60,0)	0,89 [0,47; 1,67]	0,76 [0,18; 3,24]	-0,07 [-0,42; 0,29]	0,7172
PT: Lymphopenie								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	1 (6,7)	15	5 (33,3)	0,20 [0,03; 1,51]	0,14 [0,01; 1,42]	-0,27 [-0,54; 0,00]	0,0726
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	1 (6,7)	15	5 (33,3)	0,20 [0,03; 1,51]	0,14 [0,01; 1,42]	-0,27 [-0,54; 0,00]	0,0726
PT: menstruelle Erkrankung								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	2 (13,3)	0,20 [0,01; 3,85]	0,17 [0,01; 3,96]	-0,13 [-0,31; 0,04]	0,1501
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	0 (0,0)	15	2 (13,3)	0,20 [0,01; 3,85]	0,17 [0,01; 3,96]	-0,13 [-0,31; 0,04]	0,1501
PT: Monozytopenie								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	3 (20,0)	0,14 [0,01; 2,55]	0,12 [0,01; 2,45]	-0,20 [-0,40; 0,00]	0,0726
Bulevirtid 2 mg	15	0 (0,0)	15	3 (20,0)	0,14	0,12	-0,20	0,0726

	Intervention		BSC mit PegIFN α		Intervention vs. BSC mit PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
mit PegIFN α					[0,01; 2,55]	[0,01; 2,45]	[-0,40; 0,00]	
PT: Myalgie								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	2 (13,3)	0,20 [0,01; 3,85]	0,17 [0,01; 3,96]	-0,13 [-0,31; 0,04]	0,1501
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	0 (0,0)	15	2 (13,3)	0,20 [0,01; 3,85]	0,17 [0,01; 3,96]	-0,13 [-0,31; 0,04]	0,1501
PT: Neutropenie								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	3 (20,0)	15	8 (53,3)	0,38 [0,12; 1,15]	0,22 [0,04; 1,11]	-0,33 [-0,66; -0,01]	0,0625
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	10 (66,7)	15	8 (53,3)	1,25 [0,69; 2,26]	1,75 [0,40; 7,66]	0,13 [-0,21; 0,48]	0,4637
PT: Pruritus								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	1 (6,7)	15	2 (13,3)	0,50 [0,05; 4,94]	0,46 [0,04; 5,75]	-0,07 [-0,28; 0,15]	0,5496
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	0 (0,0)	15	2 (13,3)	0,20 [0,01; 3,85]	0,17 [0,01; 3,96]	-0,13 [-0,31; 0,04]	0,1501
PT: Reizbarkeit								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	2 (13,3)	0,20 [0,01; 3,85]	0,17 [0,01; 3,96]	-0,13 [-0,31; 0,04]	0,1501
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	0 (0,0)	15	2 (13,3)	0,20 [0,01; 3,85]	0,17 [0,01; 3,96]	-0,13 [-0,31; 0,04]	0,1501
PT: Retikulozytopenie								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	2 (13,3)	15	5 (33,3)	0,40 [0,09; 1,75]	0,31 [0,05; 1,93]	-0,20 [-0,49; 0,09]	0,2029
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	0 (0,0)	15	5 (33,3)	0,09 [0,01; 1,51]	0,06 [0,00; 1,24]	-0,33 [-0,57; -0,09]	0,0160
PT: Schlaflosigkeit								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	1 (6,7)	15	2 (13,3)	0,50 [0,05; 4,94]	0,46 [0,04; 5,75]	-0,07 [-0,28; 0,15]	0,5496
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	0 (0,0)	15	2 (13,3)	0,20 [0,01; 3,85]	0,17 [0,01; 3,96]	-0,13 [-0,31; 0,04]	0,1501
PT: Somnolenz								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	2 (13,3)	0,20 [0,01; 3,85]	0,17 [0,01; 3,96]	-0,13 [-0,31; 0,04]	0,1501
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	0 (0,0)	15	2 (13,3)	0,20 [0,01; 3,85]	0,17 [0,01; 3,96]	-0,13 [-0,31; 0,04]	0,1501
PT: Thrombozytopenie								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	3 (20,0)	15	8 (53,3)	0,38 [0,12; 1,15]	0,22 [0,04; 1,11]	-0,33 [-0,66; -0,01]	0,0625
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	11 (73,3)	15	8 (53,3)	1,38 [0,78; 2,41]	2,41 [0,52; 11,10]	0,20 [-0,14; 0,54]	0,2638
PT: Übelkeit								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	4 (26,7)	0,11 [0,01; 1,90]	0,08 [0,00; 1,69]	-0,27 [-0,49; -0,04]	0,0347
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	0 (0,0)	15	4 (26,7)	0,11 [0,01; 1,90]	0,08 [0,00; 1,69]	-0,27 [-0,49; -0,04]	0,0347

	Intervention		BSC mit PegIFN α		Intervention vs. BSC mit PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
PT: Virusinfektion der Atemwege								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	2 (13,3)	15	0 (0,0)	5,00 [0,26; 96,13]	5,74 [0,25; 130,37]	0,13 [-0,04; 0,31]	0,1501
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	0 (0,0)	15	0 (0,0)	NA	NA	NA	NA
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheits-Analysesets. Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFN α . MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. KI: Konfidenzintervall; NA: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PegIFN α : Peginterferon alfa-2a; PT: MedDRA bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SOC: MedDRA Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse								

In Studie MYR 203 traten folgende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-PT mit mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe signifikant seltener in der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α als in der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α auf: Alopezie (0,0 % gegenüber 26,7 %; p = 0,0347), Erythropenie (0,0 % gegenüber 26,7 %; p = 0,0347), Hyperthermie (6,7 % gegenüber 46,7 %; p = 0,0149) und Übelkeit (0,0 % gegenüber 26,7 %; p = 0,0347).

In der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α traten Alopezie (0,0 % gegenüber 26,7 %; p = 0,0347), Erythropenie (0,0 % gegenüber 26,7 %; p = 0,0347), Hyperthermie (0,0 % gegenüber 46,7 %; p = 0,0030) und Übelkeit (0,0 % gegenüber 26,7 %; p = 0,0347) ebenfalls signifikant seltener auf als in der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Außerdem bestanden signifikante Unterschiede in der Inzidenz von grippeähnlichen Erkrankungen (60,0 % gegenüber 6,7 %; p = 0,0023), erniedrigtem Hämoglobin (0,0 % gegenüber 26,7 %; p = 0,0347) und Retikulozytopenie (0,0 % gegenüber 33,3 %; p = 0,0160).

Ergänzende Analysen:

Tabelle 4-76: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-PT – mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 201 [HDV])

	Intervention	BSC mit PegIFN α	Intervention vs. BSC mit PegIFN α
--	--------------	-------------------------	--

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p- Wert ¹
PT: Alaninaminotransferase erhöht								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	7 (87,5)	8	3 (37,5)	2,33 [0,92; 5,93]	11,67 [0,92; 147,56]	0,50 [0,09; 0,90]	0,0455
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	3 (37,5)	8	3 (37,5)	1,00 [0,28; 3,54]	1,00 [0,13; 7,57]	0,00 [-0,47; 0,47]	1,0000
PT: Anämie								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	2 (25,0)	8	0 (0,0)	5,00 [0,28; 90,18]	6,54 [0,27; 160,97]	0,25 [-0,05; 0,55]	0,1432
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	0 (0,0)	8	0 (0,0)	NA	NA	NA	NA
PT: APTT verlängert								
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	1 (12,5)	8	0 (0,0)	3,00 [0,14; 64,26]	3,40 [0,12; 96,70]	0,12 [-0,10; 0,35]	0,3173
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	0 (0,0)	8	0 (0,0)	NA	NA	NA	NA
PT: Aspartataminotransferase erhöht								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	6 (75,0)	8	3 (37,5)	2,00 [0,75; 5,33]	5,00 [0,58; 42,79]	0,38 [-0,08; 0,83]	0,1432
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	3 (37,5)	8	3 (37,5)	1,00 [0,28; 3,54]	1,00 [0,13; 7,57]	0,00 [-0,47; 0,47]	1,0000
PT: Ausschlag								
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	1 (12,5)	8	0 (0,0)	3,00 [0,14; 64,26]	3,40 [0,12; 96,70]	0,12 [-0,10; 0,35]	0,3173
PT: Bilirubin erhöht								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	0 (0,0)	8	0 (0,0)	NA	NA	NA	NA
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	1 (12,5)	8	0 (0,0)	3,00 [0,14; 64,26]	3,40 [0,12; 96,70]	0,12 [-0,10; 0,35]	0,3173
PT: EKG QT verlängert								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	1 (12,5)	8	0 (0,0)	3,00 [0,14; 64,26]	3,40 [0,12; 96,70]	0,12 [-0,10; 0,35]	0,3173
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	0 (0,0)	8	0 (0,0)	NA	NA	NA	NA
PT: Eosinophilie								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	1 (12,5)	8	0 (0,0)	3,00 [0,14; 64,26]	3,40 [0,12; 96,70]	0,12 [-0,10; 0,35]	0,3173
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	0 (0,0)	8	0 (0,0)	NA	NA	NA	NA
PT: Fatigue								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	2 (25,0)	8	4 (50,0)	0,50 [0,13; 2,00]	0,33 [0,04; 2,77]	-0,25 [-0,71; 0,21]	0,3173
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	0 (0,0)	8	4 (50,0)	0,11 [0,01; 1,77]	0,06 [0,00; 1,36]	-0,50 [-0,85; -0,15]	0,0253
PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	1 (12,5)	8	2 (25,0)	0,50 [0,06; 4,47]	0,43 [0,03; 5,98]	-0,13 [-0,50; 0,25]	0,5351
Bulevirtid 2 mg	8	2 (25,0)	8	2 (25,0)	1,00	1,00	0,00	1,0000

	Intervention		BSC mit PegIFN α		Intervention vs. BSC mit PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
mit PegIFN α					[0,18; 5,46]	[0,10; 9,61]	[-0,42; 0,42]	
PT: Grippeähnliche Erkrankung								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	5 (62,5)	8	3 (37,5)	1,67 [0,59; 4,73]	2,78 [0,37; 21,03]	0,25 [-0,22; 0,72]	0,3329
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	2 (25,0)	8	3 (37,5)	0,67 [0,15; 2,98]	0,56 [0,06; 4,76]	-0,13 [-0,58; 0,32]	0,6015
PT: Leukopenie								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	7 (87,5)	8	7 (87,5)	1,00 [0,69; 1,45]	1,00 [0,05; 19,36]	0,00 [-0,32; 0,32]	1,0000
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	7 (87,5)	8	7 (87,5)	1,00 [0,69; 1,45]	1,00 [0,05; 19,36]	0,00 [-0,32; 0,32]	1,0000
PT: Neutropenie								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	7 (87,5)	8	7 (87,5)	1,00 [0,69; 1,45]	1,00 [0,05; 19,36]	0,00 [-0,32; 0,32]	1,0000
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	7 (87,5)	8	7 (87,5)	1,00 [0,69; 1,45]	1,00 [0,05; 19,36]	0,00 [-0,32; 0,32]	1,0000
PT: Pyrexie								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	0 (0,0)	8	1 (12,5)	0,33 [0,02; 7,14]	0,29 [0,01; 8,37]	-0,12 [-0,35; 0,10]	0,3173
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	2 (25,0)	8	1 (12,5)	2,00 [0,22; 17,89]	2,33 [0,17; 32,58]	0,13 [-0,26; 0,50]	0,5351
PT: Reizbarkeit								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	1 (12,5)	8	1 (12,5)	1,00 [0,07; 13,37]	1,00 [0,05; 19,36]	0,00 [-0,35; 0,35]	1,0000
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	0 (0,0)	8	1 (12,5)	0,33 [0,02; 7,14]	0,29 [0,01; 8,37]	-0,12 [-0,35; 0,10]	0,3173
PT: Schwindelgefühl								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	1 (12,5)	8	0 (0,0)	3,00 [0,14; 64,26]	3,40 [0,12; 96,70]	0,12 [-0,10; 0,35]	0,3173
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	0 (0,0)	8	0 (0,0)	NA	NA	NA	NA
PT: Thrombozytopenie								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	6 (75,0)	8	6 (75,0)	1,00 [0,57; 1,76]	1,00 [0,10; 9,61]	0,00 [-0,42; 0,42]	1,0000
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	5 (62,5)	8	6 (75,0)	0,83 [0,43; 1,63]	0,56 [0,06; 4,76]	-0,13 [-0,58; 0,33]	0,6015
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheits-Analysesets. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. APTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PegIFN α : Peginterferon alfa-2a; PT: MedDRA bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SOC: MedDRA Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse								

In Studie MYR 201 [HDV] unterschieden sich die Inzidenzen der unerwünschten Ereignisse nach MedDRA-PT mit mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe nicht

signifikant zwischen den Interventionsgruppen und der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . In allen Fällen lagen die 95% Konfidenzintervalle des relativen Risikos nicht komplett ober- oder unterhalb von 1.

4. Schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC, mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe

- Schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC, mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir

Tabelle 4-77: Ergebnisse für die Endpunkte „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-SOC – mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
MYR 202	Es traten keine schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-SOC mit mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe auf.

In Studie MYR 202 traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach MedDRA-SOC mit mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe auf.

- Schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC, mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α

Tabelle 4-78: Ergebnisse für die Endpunkte „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-SOC – mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)

	Intervention		PegIFN α		Intervention vs. PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	0 (0,0)	NA	NA	NA	NA
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	1 (6,7)	15	0 (0,0)	3,00 [0,13; 68,26]	3,21 [0,12; 85,20]	0,07 [-0,06; 0,19]	0,3173
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheits-Analysesets. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. KI: Konfidenzintervall; NA: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PegIFN α : Peginterferon alfa-2a; PT: MedDRA								

	Intervention		PegIFN α		Intervention vs. PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SOC: MedDRA Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse								

In Studie MYR 203 traten nur schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ mit einer Inzidenz von mehr als 5 % in der Interventionsgruppe mit Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α auf (6,7 %). In der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α wurde kein solches Ereignis beobachtet. Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant ($p = 0,3173$).

Ergänzende Analysen:

Tabelle 4-79: Ergebnisse für die Endpunkte „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-SOC – mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 201 [HDV])

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
MYR 201 [HDV]	Es traten keine schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-SOC mit mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe auf.

In Studie MYR 201 [HDV] traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach MedDRA-SOC mit mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe auf.

5. Schwerwiegende UE nach MedDRA-PT, mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe

- Schwerwiegende UE nach MedDRA-PT, mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir

Tabelle 4-80: Ergebnisse für die Endpunkte „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-PT – mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
MYR 202	Es traten keine schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-PT mit mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe auf.

In Studie MYR 202 traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach MedDRA-PT mit mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe auf.

- Schwerwiegende UE nach MedDRA-PT, mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α

Tabelle 4-81: Ergebnisse für die Endpunkte „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-PT – mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)

	Intervention		BSC mit PegIFN α		Intervention vs. BSC mit PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
PT: Analfistel								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	0 (0,0)	NA	NA	NA	NA
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	1 (6,7)	15	0 (0,0)	3,00 [0,13; 68,26]	3,21 [0,12; 85,20]	0,07 [-0,06; 0,19]	0,3173
PT: Proktitis								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	0 (0,0)	NA	NA	NA	NA
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	1 (6,7)	15	0 (0,0)	3,00 [0,13; 68,26]	3,21 [0,12; 85,20]	0,07 [-0,06; 0,19]	0,3173
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheits-Analysesets. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. KI: Konfidenzintervall; NA: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PegIFN α : Peginterferon alfa-2a; PT: MedDRA bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SOC: MedDRA Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse								

In Studie MYR 203 traten nur folgende schwerwiegende UE nach MedDRA-PT mit einer Inzidenz von mehr als 5 % in einer Behandlungsgruppe auf: Analfistel und Proktitis mit jeweils 6,7 % in der Interventionsgruppe mit Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . In der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α wurde kein solches Ereignis beobachtet. Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen ist jeweils nicht statistisch signifikant (jeweils $p = 0,3173$).

Ergänzende Analysen:

Tabelle 4-82: Ergebnisse für die Endpunkte „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-PT – mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 201 [HDV])

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
MYR 201 [HDV]	Es traten keine schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-PT mit mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe auf.

In Studie MYR 201 [HDV] traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach MedDRA-PT mit mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe auf.

6. Schwere UE nach MedDRA-SOC, mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe

- Schwere UE nach MedDRA-SOC, mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir

Tabelle 4-83: Ergebnisse für die Endpunkte „Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-SOC – mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (MYR 202)

Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir		BSC mit Tenofovir		Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir vs. BSC mit Tenofovir			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
SOC: Untersuchungen							
28	2 (7,1)	28	0 (0,0)	5,00 [0,25; 99,67]	5,38 [0,25; 117,25]	0,07 [-0,02; 0,17]	0,1535
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests							
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheits-Analysesets.							

Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir		BSC mit Tenofovir		Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir vs. BSC mit Tenofovir			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert ¹
MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: MedDRA bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SOC: MedDRA Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse							

In Studie MYR 202 ereigneten sich schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-SOC mit mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe nur in der SOC „Untersuchungen“, bei 7,1 % der Patienten der Interventionsgruppe mit Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir und bei keinem Patienten der Kontrollgruppe BSC mit Begleittherapie Tenofovir. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (p = 0,1535).

- Schwere UE nach MedDRA-SOC, mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α

Tabelle 4-84: Ergebnisse für die Endpunkte „Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-SOC – mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)

	Intervention		BSC mit PegIFN α		Intervention vs. BSC mit PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert ¹
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	1 (6,7)	15	0 (0,0)	3,00 [0,13; 68,26]	3,21 [0,12; 85,20]	0,07 [-0,06; 0,19]	0,3173
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	0 (0,0)	15	0 (0,0)	NA	NA	NA	NA
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	5 (33,3)	0,09 [0,01; 1,51]	0,06 [0,00; 1,24]	-0,33 [-0,57; -0,09]	0,0160
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	8 (53,3)	15	5 (33,3)	1,60 [0,68; 3,77]	2,29 [0,52; 10,01]	0,20 [-0,15; 0,55]	0,2772
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	0 (0,0)	NA	NA	NA	NA
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	1 (6,7)	15	0 (0,0)	3,00 [0,13; 68,26]	3,21 [0,12; 85,20]	0,07 [-0,06; 0,19]	0,3173
SOC: Untersuchungen								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	2 (13,3)	15	2 (13,3)	1,00 [0,16; 6,20]	1,00 [0,12; 8,21]	-0,00 [-0,24; 0,24]	1,0000
Bulevirtid 2 mg	15	3 (20,0)	15	2 (13,3)	1,50	1,62	0,07	0,6300

	Intervention		BSC mit PegIFN α		Intervention vs. BSC mit PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
mit PegIFN α					[0,29; 7,73]	[0,23; 11,46]	[-0,20; 0,33]	
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheits-Analysesets. Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFN α . MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. KI: Konfidenzintervall; NA: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PegIFN α : Peginterferon alfa-2a; PT: MedDRA bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SOC: MedDRA Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse								

In Studie MYR 203 traten **allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** bei 6,7 % der Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , jedoch bei keinem Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α auf. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,3173$).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems traten bei Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α signifikant häufiger auf als Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α (33,3 % gegenüber 0,0 %; $p = 0,0160$). In der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α erlitten 53,3 % der Patienten Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems. Der Unterschied zwischen der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α und der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,2772$).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten bei 6,7 % der Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α , jedoch bei keinem Patienten der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α auf. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p = 0,3173$).

Schwere UE in der SOC **Untersuchungen** ereigneten sich jeweils bei 13,3 % der Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α und der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α sowie bei 20,0 % der Patienten der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Der Unterschied zwischen der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α und der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,6300$).

Ergänzende Analysen:

Tabelle 4-85: Ergebnisse für die Endpunkte „Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-SOC – mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 201 [HDV])

	Intervention		BSC mit PegIFN α		Intervention vs. BSC mit PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	1 (12,5)	8	1 (12,5)	1,00 [0,07; 13,37]	1,00 [0,05; 19,36]	0,00 [-0,35; 0,35]	1,0000
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	0 (0,0)	8	1 (12,5)	0,33 [0,02; 7,14]	0,29 [0,01; 8,37]	-0,12 [-0,35; 0,10]	0,3173
SOC: Untersuchungen								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	1 (12,5)	8	1 (12,5)	1,00 [0,07; 13,37]	1,00 [0,05; 19,36]	0,00 [-0,35; 0,35]	1,0000
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	1 (12,5)	8	1 (12,5)	1,00 [0,07; 13,37]	1,00 [0,05; 19,36]	0,00 [-0,35; 0,35]	1,0000
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheits-Analysesets. Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFN α . MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PegIFN α : Peginterferon alfa-2a; PT: MedDRA bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SOC: MedDRA Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse								

In Studie MYR 201 [HDV] traten schwere UE nach MedDRA-SOC „**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**“ jeweils bei einem Patienten (12,5 %) der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α und der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α auf, jedoch nicht in der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Schwere UE nach MedDRA-SOC „**Untersuchungen**“ ereigneten sich in allen drei Gruppen jeweils bei einem Patienten (12,5 %).

7. Schwere UE nach MedDRA-PT, mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe

- Schwere UE nach MedDRA-PT, mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir

Tabelle 4-86: Ergebnisse für die Endpunkte „Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-PT – mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)

Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir		BSC mit Tenofovir		Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir vs. BSC mit Tenofovir			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert ¹
PT: Alaninaminotransferase erhöht							
28	2 (7,1)	28	0 (0,0)	5,00 [0,25; 99,67]	5,38 [0,25; 117,25]	0,07 [-0,02; 0,17]	0,1535
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests							
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheits-Analysesets. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: MedDRA bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SOC: MedDRA Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse							

In Studie MYR 202 trat nur das schwere UE nach MedDRA-PT „Alaninaminotransferase erhöht“ mit einer Inzidenz von mehr als 5 % in einer Behandlungsgruppe auf, nämlich mit 7,1 % in der Interventionsgruppe mit Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir. In der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir wurde kein solches Ereignis beobachtet. Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant ($p = 0,1535$).

- Schwere UE nach MedDRA-PT, mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α

Tabelle 4-87: Ergebnisse für die Endpunkte „Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-PT – mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)

Intervention		BSC mit PegIFN α		Intervention vs. BSC mit PegIFN α			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert ¹

	Intervention		BSC mit PegIFN α		Intervention vs. BSC mit PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
PT: Alaninaminotransferase erhöht								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	2 (13,3)	15	1 (6,7)	2,00 [0,20; 19,78]	2,15 [0,17; 26,67]	0,07 [-0,15; 0,28]	0,5496
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	3 (20,0)	15	1 (6,7)	3,00 [0,35; 25,68]	3,50 [0,32; 38,23]	0,13 [-0,11; 0,37]	0,2909
PT: Anämie								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	1 (6,7)	0,33 [0,01; 7,58]	0,31 [0,01; 8,28]	-0,07 [-0,19; 0,06]	0,3173
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	0 (0,0)	15	1 (6,7)	0,33 [0,01; 7,58]	0,31 [0,01; 8,28]	-0,07 [-0,19; 0,06]	0,3173
PT: Analfistel								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	0 (0,0)	NA	NA	NA	NA
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	1 (6,7)	15	0 (0,0)	3,00 [0,13; 68,26]	3,21 [0,12; 85,20]	0,07 [-0,06; 0,19]	0,3173
PT: Aspartataminotransferase erhöht								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	1 (6,7)	15	1 (6,7)	1,00 [0,07; 14,55]	1,00 [0,06; 17,62]	-0,00 [-0,18; 0,18]	1,0000
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	2 (13,3)	15	1 (6,7)	2,00 [0,20; 19,78]	2,15 [0,17; 26,67]	0,07 [-0,15; 0,28]	0,5496
PT: Brustkorbschmerz								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	1 (6,7)	15	0 (0,0)	3,00 [0,13; 68,26]	3,21 [0,12; 85,20]	0,07 [-0,06; 0,19]	0,3173
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	0 (0,0)	15	0 (0,0)	NA	NA	NA	NA
PT: Gallensäuren gesamt, erhöht								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	1 (6,7)	0,33 [0,01; 7,58]	0,31 [0,01; 8,28]	-0,07 [-0,19; 0,06]	0,3173
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	0 (0,0)	15	1 (6,7)	0,33 [0,01; 7,58]	0,31 [0,01; 8,28]	-0,07 [-0,19; 0,06]	0,3173
PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	1 (6,7)	15	1 (6,7)	1,00 [0,07; 14,55]	1,00 [0,06; 17,62]	-0,00 [-0,18; 0,18]	1,0000
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	2 (13,3)	15	1 (6,7)	2,00 [0,20; 19,78]	2,15 [0,17; 26,67]	0,07 [-0,15; 0,28]	0,5496
PT: Leukopenie								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	3 (20,0)	0,14 [0,01; 2,55]	0,12 [0,01; 2,45]	-0,20 [-0,40; 0,00]	0,0726
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	4 (26,7)	15	3 (20,0)	1,33 [0,36; 4,97]	1,45 [0,26; 8,01]	0,07 [-0,24; 0,37]	0,6713
PT: Lipase erhöht								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	1 (6,7)	15	0 (0,0)	3,00 [0,13; 68,26]	3,21 [0,12; 85,20]	0,07 [-0,06; 0,19]	0,3173
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	0 (0,0)	15	0 (0,0)	NA	NA	NA	NA
PT: Neutropenie								

	Intervention		BSC mit PegIFN α		Intervention vs. BSC mit PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	4 (26,7)	0,11 [0,01; 1,90]	0,08 [0,00; 1,69]	-0,27 [-0,49; -0,04]	0,0347
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	6 (40,0)	15	4 (26,7)	1,50 [0,53; 4,26]	1,83 [0,39; 8,57]	0,13 [-0,20; 0,47]	0,4463
PT: Proktalgie								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	0 (0,0)	NA	NA	NA	NA
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	1 (6,7)	15	0 (0,0)	3,00 [0,13; 68,26]	3,21 [0,12; 85,20]	0,07 [-0,06; 0,19]	0,3173
PT: Proktitis								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	0 (0,0)	NA	NA	NA	NA
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	1 (6,7)	15	0 (0,0)	3,00 [0,13; 68,26]	3,21 [0,12; 85,20]	0,07 [-0,06; 0,19]	0,3173
PT: Thrombozytopenie								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	2 (13,3)	0,20 [0,01; 3,85]	0,17 [0,01; 3,96]	-0,13 [-0,31; 0,04]	0,1501
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	2 (13,3)	15	2 (13,3)	1,00 [0,16; 6,20]	1,00 [0,12; 8,21]	-0,00 [-0,24; 0,24]	1,0000
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheits-Analysesets. Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFN α . MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. KI: Konfidenzintervall; NA: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PegIFN α : Peginterferon alfa-2a; PT: MedDRA bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SOC: MedDRA Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse								

In Studie MYR 203 bestand bei keinem schweren UE nach MedDRA-PT mit einer Inzidenz von mehr als 5 % in einer Behandlungsgruppe ein signifikanter Unterschied in der Inzidenz zwischen der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne und mit HBV-Begleittherapie PegIFN α und der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α .

Ergänzende Analysen:

Tabelle 4-88: Ergebnisse für die Endpunkte „Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-PT – mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 201 [HDV])

	Intervention	BSC mit PegIFN α	Intervention vs. BSC mit PegIFN α
--	--------------	-------------------------	--

	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
PT: Alaninaminotransferase erhöht								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	1 (12,5)	8	1 (12,5)	1,00 [0,07; 13,37]	1,00 [0,05; 19,36]	0,00 [-0,35; 0,35]	1,0000
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	1 (12,5)	8	1 (12,5)	1,00 [0,07; 13,37]	1,00 [0,05; 19,36]	0,00 [-0,35; 0,35]	1,0000
PT: Aspartataminotransferase erhöht								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	1 (12,5)	8	0 (0,0)	3,00 [0,14; 64,26]	3,40 [0,12; 96,70]	0,12 [-0,10; 0,35]	0,3173
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	1 (12,5)	8	0 (0,0)	3,00 [0,14; 64,26]	3,40 [0,12; 96,70]	0,12 [-0,10; 0,35]	0,3173
PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	0 (0,0)	8	1 (12,5)	0,33 [0,02; 7,14]	0,29 [0,01; 8,37]	-0,12 [-0,35; 0,10]	0,3173
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	0 (0,0)	8	1 (12,5)	0,33 [0,02; 7,14]	0,29 [0,01; 8,37]	-0,12 [-0,35; 0,10]	0,3173
PT: Leukopenie								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	1 (12,5)	8	0 (0,0)	3,00 [0,14; 64,26]	3,40 [0,12; 96,70]	0,12 [-0,10; 0,35]	0,3173
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	0 (0,0)	8	0 (0,0)	NA	NA	NA	NA
PT: Neutropenie								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	1 (12,5)	8	1 (12,5)	1,00 [0,07; 13,37]	1,00 [0,05; 19,36]	0,00 [-0,35; 0,35]	1,0000
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	0 (0,0)	8	1 (12,5)	0,33 [0,02; 7,14]	0,29 [0,01; 8,37]	-0,12 [-0,35; 0,10]	0,3173
PT: Thrombozytopenie								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	0 (0,0)	8	1 (12,5)	0,33 [0,02; 7,14]	0,29 [0,01; 8,37]	-0,12 [-0,35; 0,10]	0,3173
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	0 (0,0)	8	1 (12,5)	0,33 [0,02; 7,14]	0,29 [0,01; 8,37]	-0,12 [-0,35; 0,10]	0,3173
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheits-Analysesets. Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFN α . MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. APTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PegIFN α : Peginterferon alfa-2a; PT: MedDRA bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SOC: MedDRA Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse								

In Studie MYR 201 [HDV] bestand bei keinem schweren UE nach MedDRA-PT mit einer Inzidenz von mehr als 5 % in einer Behandlungsgruppe ein signifikanter Unterschied in der Inzidenz zwischen den Interventionsgruppen und der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α .

8. Therapieabbruch wegen UE nach MedDRA-SOC

- Therapieabbruch wegen UE nach MedDRA-SOC – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir

Tabelle 4-89: Ergebnisse für die Endpunkte „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach MedDRA SOC“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)

Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir		BSC mit Tenofovir		Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir vs. BSC mit Tenofovir			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
28	0 (0,0)	28	1 (3,6)	0,33 [0,01; 7,85]	0,32 [0,01; 8,24]	-0,04 [-0,10; 0,03]	0,3173
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests							
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheits-Analysesets. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: MedDRA bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SOC: MedDRA Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse							

In Studie MYR 202 brach ein Patient (3,6 %) der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir wegen des unerwünschten Ereignisses nach MedDRA-SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ die Therapie ab, in der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir hingegen kein Patient. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,3173$).

- Therapieabbruch wegen UE nach MedDRA-SOC – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α

Tabelle 4-90: Ergebnisse für die Endpunkte „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach MedDRA-SOC“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)

	Intervention		BSC mit PegIFN α		Intervention vs. BSC mit PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	1 (6,7)	0,33 [0,01; 7,58]	0,31 [0,01; 8,28]	-0,07 [-0,19; 0,06]	0,3173
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	1 (6,7)	15	1 (6,7)	1,00 [0,07; 14,55]	1,00 [0,06; 17,62]	-0,00 [-0,18; 0,18]	1,0000

	Intervention		BSC mit PegIFN α		Intervention vs. BSC mit PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
SOC: Untersuchungen								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	2 (13,3)	0,20 [0,01; 3,85]	0,17 [0,01; 3,96]	-0,13 [-0,31; 0,04]	0,1501
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	0 (0,0)	15	2 (13,3)	0,20 [0,01; 3,85]	0,17 [0,01; 3,96]	-0,13 [-0,31; 0,04]	0,1501
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheits-Analysesets. Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFN α . MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PegIFN α : Peginterferon alfa-2a; PT: MedDRA bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SOC: MedDRA Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse								

In Studie MYR 203 kam es sowohl in der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α als auch in der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α bei einem Patienten (6,7 %) zu einem Therapieabbruch wegen des unerwünschten Ereignisses nach MedDRA-SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“; in der Interventionsgruppe mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α betraf dies keinen Patienten. Es bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Behandlungsgruppen und der Kontrollgruppe.

In der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α brachen außerdem zwei Patienten (13,3 %) wegen des unerwünschten Ereignisses nach MedDRA-SOC „Untersuchungen“ die Therapie ab, in den Interventionsgruppen hingegen kein Patient. Der Unterschied zwischen den Interventionsgruppen und der Kontrollgruppe ist jeweils statistisch nicht signifikant (jeweils $p = 0,1501$).

Ergänzende Analysen:

Tabelle 4-91: Ergebnisse für die Endpunkte „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach MedDRA-SOC“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 201 [HDV])

	Intervention		PegIFN α		Intervention vs. PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹

	Intervention		PegIFN α		Intervention vs. PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	8	0 (0,0)	8	0 (0,0)	NA	NA	NA	NA
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	1 (12,5)	8	0 (0,0)	3,00 [0,14; 64,26]	3,40 [0,12; 96,70]	0,12 [-0,10; 0,35]	0,3173
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheits-Analysesets. Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFN α . MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. KI: Konfidenzintervall; NA: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PegIFN α : Peginterferon alfa-2a; PT: MedDRA bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SOC: MedDRA Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse								

In Studie MYR 201 [HDV] brach ein Patient (12,5 %) der Interventionsgruppe mit Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α die Therapie wegen dem UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ ab. In den anderen beiden Gruppen ereignete sich kein Therapieabbruch wegen UE.

9. Therapieabbruch wegen UE nach MedDRA-PT

- Therapieabbruch wegen UE nach MedDRA-PT – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir

Tabelle 4-92: Ergebnisse für die Endpunkte „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach MedDRA PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)

Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir		BSC mit Tenofovir		Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir vs. BSC mit Tenofovir			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
PT: Pruritus generalisiert							
28	0 (0,0)	28	1 (3,6)	0,33 [0,01; 7,85]	0,32 [0,01; 8,24]	-0,04 [-0,10; 0,03]	0,3173
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests							
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheits-Analysesets. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: MedDRA bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SOC: MedDRA Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse							

In Studie MYR 202 brach in der Kontrollgruppe mit HBV-Begleittherapie Tenofovir ein Patient (6,7 %) wegen des unerwünschten Ereignisses nach MedDRA-PT „Pruritus generalisiert“ die Therapie ab, in der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir hingegen kein Patient. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,3173$).

- Therapieabbruch wegen UE nach MedDRA-PT – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α

Tabelle 4-93: Ergebnisse für die Endpunkte „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach MedDRA PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)

	Intervention		BSC mit PegIFN α		Intervention vs. BSC mit PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
PT: Alaninaminotransferase erhöht								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	1 (6,7)	0,33 [0,01; 7,58]	0,31 [0,01; 8,28]	-0,07 [-0,19; 0,06]	0,3173
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	0 (0,0)	15	1 (6,7)	0,33 [0,01; 7,58]	0,31 [0,01; 8,28]	-0,07 [-0,19; 0,06]	0,3173
PT: Anämie								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	1 (6,7)	0,33 [0,01; 7,58]	0,31 [0,01; 8,28]	-0,07 [-0,19; 0,06]	0,3173
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	0 (0,0)	15	1 (6,7)	0,33 [0,01; 7,58]	0,31 [0,01; 8,28]	-0,07 [-0,19; 0,06]	0,3173
PT: Aspartataminotransferase erhöht								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	1 (6,7)	0,33 [0,01; 7,58]	0,31 [0,01; 8,28]	-0,07 [-0,19; 0,06]	0,3173
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	0 (0,0)	15	1 (6,7)	0,33 [0,01; 7,58]	0,31 [0,01; 8,28]	-0,07 [-0,19; 0,06]	0,3173
PT: Erythropenie								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	1 (6,7)	0,33 [0,01; 7,58]	0,31 [0,01; 8,28]	-0,07 [-0,19; 0,06]	0,3173
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	0 (0,0)	15	1 (6,7)	0,33 [0,01; 7,58]	0,31 [0,01; 8,28]	-0,07 [-0,19; 0,06]	0,3173
PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	1 (6,7)	0,33 [0,01; 7,58]	0,31 [0,01; 8,28]	-0,07 [-0,19; 0,06]	0,3173
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	0 (0,0)	15	1 (6,7)	0,33 [0,01; 7,58]	0,31 [0,01; 8,28]	-0,07 [-0,19; 0,06]	0,3173
PT: Hämatokrit erniedrigt								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	1 (6,7)	0,33 [0,01; 7,58]	0,31 [0,01; 8,28]	-0,07 [-0,19; 0,06]	0,3173
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	0 (0,0)	15	1 (6,7)	0,33 [0,01; 7,58]	0,31 [0,01; 8,28]	-0,07 [-0,19; 0,06]	0,3173

	Intervention		BSC mit PegIFN α		Intervention vs. BSC mit PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
PT: Thrombozytopenie								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	0 (0,0)	NA	NA	NA	NA
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	1 (6,7)	15	0 (0,0)	3,00 [0,13; 68,26]	3,21 [0,12; 85,20]	0,07 [-0,06; 0,19]	0,3173
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheits-Analysesets. Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFN α . MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. KI: Konfidenzintervall; NA: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PegIFN α : Peginterferon alfa-2a; PT: MedDRA bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SOC: MedDRA Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse								

In Studie MYR 203 brach in der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α wegen der unerwünschten Ereignisse nach MedDRA-PT „Alaninaminotransferase erhöht“, „Anämie“, „Aspartataminotransferase erhöht“, „Erythropenie“, „Gamma-Glutamyltransferase erhöht“ und „Hämatokrit erniedrigt“ jeweils ein Patient (6,7 %) die Therapie ab, in den Interventionsgruppen Bulevirtid 2 mg ohne und mit HBV-Begleittherapie PegIFN α hingegen kein Patient. Der Unterschied zwischen den Interventionsgruppen und der Kontrollgruppe ist jeweils statistisch nicht signifikant (jeweils $p = 0,3173$).

Außerdem brach in der Interventionsgruppe mit Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α ein Patient (6,7 %) wegen des unerwünschten Ereignisses nach MedDRA-PT „Thrombozytopenie“ die Therapie ab. Der Unterschied zwischen der Interventionsgruppe mit Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α und der Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α ist ebenfalls statistisch nicht signifikant ($p = 0,3173$).

Ergänzende Analysen:

Tabelle 4-94: Ergebnisse für die Endpunkte „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach MedDRA PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 201 [HDV])

	Intervention		PegIFN α		Intervention vs. PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
PT: Ausschlag								
Bulevirtid 2 mg	8	0 (0,0)	8	0 (0,0)	NA	NA	NA	NA

	Intervention		PegIFN α		Intervention vs. PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
ohne PegIFN α								
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	8	1 (12,5)	8	0 (0,0)	3,00 [0,14; 64,26]	3,40 [0,12; 96,70]	0,12 [-0,10; 0,35]	0,3173
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheits-Analysesets. Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFN α . MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. KI: Konfidenzintervall; NA: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PegIFN α : Peginterferon alfa-2a; PT: MedDRA bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SOC: MedDRA Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse								

In Studie MYR 201 [HDV] brach ein Patient (12,5 %) der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α die Therapie wegen dem UE nach MedDRA-PT „Ausschlag“ ab. In den anderen beiden Gruppen ereignete sich kein Therapieabbruch wegen UE.

10. UE von besonderem Interesse

- Reaktionen an der Injektionsstelle – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir

Tabelle 4-95: Ergebnisse für die Endpunkte „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir (Studie MYR 202)

Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir		BSC mit Tenofovir		Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir vs. BSC mit Tenofovir			
N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
Reaktionen an der Injektionsstelle							
28	2 (7,1)	28	0 (0,0)	5,00 [0,25; 99,67]	5,38 [0,25; 117,25]	0,07 [-0,02; 0,17]	0,1535
Schwerwiegende Reaktionen an der Injektionsstelle							
28	0 (0,0)	28	0 (0,0)	1,00 [0,02; 48,72]	1,00 [0,02; 52,15]	0,00 [-0,00; 0,00]	n.b.
Schwere Reaktionen an der Injektionsstelle							
28	0 (0,0)	28	0 (0,0)	1,00 [0,02; 48,72]	1,00 [0,02; 52,15]	0,00 [-0,00; 0,00]	n.b.
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests							
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheits-Analysesets. Als UE von speziellem Interesse "Reaktionen an der Injektionsstelle" traten in der Studie die MedDRA Preferred							

Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir		BSC mit Tenofovir		Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir vs. BSC mit Tenofovir			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
Terms "Erythem an der Injektionsstelle" und "Verhärtung an der Injektionsstelle" auf MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: MedDRA bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SOC: MedDRA Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse							

In Studie MYR 202 wurden in keinem Patienten der Kontrollgruppe mit HBV-Begleittherapie Tenofovir Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet, in der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir wurden Reaktionen in 2 Patienten berichtet (7,1%). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,1535$). Schwere oder schwerwiegende Reaktionen an der Injektionsstelle traten nicht auf.

- Reaktionen an der Injektionsstelle – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α

Tabelle 4-96: Ergebnisse für die Endpunkte „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (Studie MYR 203)

	Intervention		BSC mit PegIFN α		Intervention vs. BSC mit PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ¹
Reaktionen an der Injektionsstelle								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	2 (13,3)	15	1 (6,7)	2,00 [0,20; 19,78]	2,15 [0,17; 26,67]	0,07 [-0,15; 0,28]	0,5496
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	1 (6,7)	15	1 (6,7)	1,00 [0,07; 14,55]	1,00 [0,06; 17,62]	-0,00 [-0,18; 0,18]	1,0000
Schwerwiegende Reaktionen an der Injektionsstelle								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	0 (0,0)	1,00 [0,02; 47,38]	1,00 [0,02; 53,66]	0,00 [-0,00; 0,00]	n.b.
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	0 (0,0)	15	0 (0,0)	1,00 [0,02; 47,38]	1,00 [0,02; 53,66]	0,00 [-0,00; 0,00]	n.b.
Schwere Reaktionen an der Injektionsstelle								
Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α	15	0 (0,0)	15	0 (0,0)	1,00 [0,02; 47,38]	1,00 [0,02; 53,66]	0,00 [-0,00; 0,00]	n.b.
Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α	15	0 (0,0)	15	0 (0,0)	1,00 [0,02; 47,38]	1,00 [0,02; 53,66]	0,00 [-0,00; 0,00]	n.b.
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheits-Analysesets. Bulevirtid 2 mg ohne PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α , andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFN α entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFN α .								

	Intervention		BSC mit PegIFN α		Intervention vs. BSC mit PegIFN α			
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert ¹
<p>Als UE von speziellem Interesse "Reaktionen an der Injektionsstelle" traten in der Studie die MedDRA Preferred Terms "Erythem an der Injektionsstelle" und "Verhärtung an der Injektionsstelle" auf. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. KI: Konfidenzintervall; NA: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PegIFNα: Peginterferon alfa-2a; PT: MedDRA bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SOC: MedDRA Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse</p>								

In Studie MYR 203 wurden in einem Patienten der Kontrollgruppe mit HBV-Begleittherapie PegIFN α (6,7 %) Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet, in der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α in zwei Patienten (13,3%) und in der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α in einem Patienten (6,7%). Der Unterschied ist statistisch jeweils nicht signifikant. Schwere oder schwerwiegende Reaktionen an der Injektionsstelle traten nicht auf.

Ergänzende Analysen:

In Studie MYR 201 [HDV] wurden für keinen Patienten Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurden keine Meta-Analysen zu Bulevirtid durchgeführt und dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie MYR 203 wurde in Russland und die Studie MYR 202 in Russland und Deutschland durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten war weiß bzw. gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 0.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

¹⁶ unbesetzt

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4 -97 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-98 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-98: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Gemäß den Vorgaben des G-BA müssen für ein Orphan Drug in Modul 4 nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 ausgefüllt werden.[21] Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt und dargestellt.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Titel	Datenquelle
--------	-------	-------------

Studie	Titel	Datenquelle
MYR 201 [HDV]*	Myrcludex B Plus Pegylated Interferon-alpha-2a in Patients With HBeAg Negative HBV/HDV Co-infection Clinicaltrial.gov ID: NCT02637999	[26-28, 43, 44]
MYR 202	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 Clinicaltrial.gov ID: NCT03546621	[29-31, 45]
MYR 203	Myrcludex B in Combination With Peginterferon Alfa-2a Versus Peginterferon Alfa-2a Alone in Patients With Chronic Viral Hepatitis B With Delta-agent Clinicaltrial.gov ID: NCT02888106	[32, 33, 46]
* Studie wird ergänzend einbezogen		

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Trifft nicht zu.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Trifft nicht zu.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 0.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-100: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Trifft nicht zu.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-103: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0)
<Studie 1>	

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Trifft nicht zu.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Trifft nicht zu.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung

(einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Trifft nicht zu.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Trifft nicht zu.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-107: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Trifft nicht zu.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Trifft nicht zu.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Trifft nicht zu.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Trifft nicht zu.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-108: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Trifft nicht zu.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Trifft nicht zu.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Bulevirtid (HEPCLUDEX[®]) ist seit dem 31.07.2020 zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über

Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 1. HS SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Die Studien MYR 202 und MYR 203 entsprechen als RCTs nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib und sind damit für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens geeignet.

MYR 202:

Die Studie MYR 202 ist eine multizentrische, randomisierte, offene Parallelgruppenstudie. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1:1 (Gruppe A: Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir; Gruppe B: Bulevirtid 5 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir; Gruppe C: Bulevirtid 10 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir; Gruppe D: Best Supportive Care (BSC) mit HBV-Begleittherapie Tenofovir) mittels interaktivem Webdialogsystem, stratifiziert nach Land (Russland/Deutschland), unterzeichnetem Einverständnis zur PK-Substudie und Anwesenheit einer Leberzirrhose. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die verdeckte Gruppenzuteilung waren damit gewährleistet. Die Patienten und die behandelnden Personen waren nicht verblindet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt. Es wurden alle in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Das Intent-to-treat (ITT)-Prinzip war erfüllt. Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotential der Studie MYR 202 wird daher als niedrig bewertet.

MYR 203:

Die Studie MYR 203 ist eine multizentrische, randomisierte, offene Parallelgruppenstudie. Initial wurde die Randomisierung der Patienten in die Gruppen A – C im Verhältnis 1:1:1 (Gruppe A: BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α ; Gruppe B: Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α ; Gruppe C: Bulevirtid 5 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α) mittels interaktivem Webdialogsystem durchgeführt. Im Amendment zum Studienprotokoll in der Version 2.0 (Genehmigung der Ethikkommissionen 08.09.2016 – 30.09.2017, je nach Studienzentrum) wurde die Gruppe D (Bulevirtid 2 mg ohne vorgegebene HBV-Begleittherapie) hinzugefügt. Dafür wurde die Randomisierung angepasst, so dass zum Rekrutierungsende je 15 Patienten pro Gruppe eingeschlossen waren. Die für die Nutzenbewertung nicht relevanten Gruppen E mit Bulevirtid in einer Dosierung von 10 mg / Tag mit HBV-Begleittherapie PegIFN α und F mit Bulevirtid in einer Dosierung von 2 mal 5 mg / Tag mit HBV-Begleittherapie Tenofovir wurden mit dem Amendment zu Version 4.0 des Studienprotokolls eingeführt. Die Studie ist für die Gruppen A bis D abgeschlossen, die Gruppen E und F sind noch aktiv. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die verdeckte Gruppenzuteilung waren damit auch bei dem versetzten Einfügen der Gruppe D gewährleistet. Die Patienten und die behandelnden Personen waren nicht verblindet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt. Es wurden alle in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Das ITT-Prinzip war erfüllt. Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotential der Studie MYR 203 wird daher als niedrig bewertet.

Anmerkung:

Die Ergebnisse der monozentrischen Phase-1b/2a-Studie MYR 201 [HDV] mit n=8 Patienten je Gruppe werden im Dossier für alle Endpunkte ergänzend dargestellt. Basierend auf der Anlage als Substudie der Hepatitis-B-Studie MYR 201 per Amendment und unter Berücksichtigung des Verzerrungspotential aufgrund des monozentrischen Designs und der geringen Fallzahl wird die Studie MYR 201 jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Auch in eine Meta-Analyse mit der Studie MYR 203 kann die Studie MYR 201 nicht aufgenommen werden, da sich die Populationen bezüglich der Baseline Charakteristika unterscheiden und die Modelle auf Grund der geringen Fallzahl in der Studie MYR 201 keine belastbaren Ergebnisse liefern. Daher wurde auch im Zulassungsverfahren von Bulevirtid die Studie MYR 201 [HDV] als ergänzend bewertet.

Literaturrecherche

Die bibliographische, systematische Literaturrecherche (Stand 03.06.2020), eine umfassende Recherche in Studienregistern (Stand 02.06.2020) und die ausführliche Sichtung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Stand 03.06.2020) stellen sicher, dass in die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens alle verfügbare Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien eingegangen ist.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*

- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Studien MYR 202 und MYR 203 entsprechen als RCTs nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib und sind damit für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens geeignet.

Zusammenfassung der Ergebnisdarstellung

Im Folgenden wird die Zusammenfassung der Ergebnisdarstellung aus Abschnitt 4.3.1 für alle patientenrelevanten Endpunkte unter Angabe des Ausmaßes des nachgewiesenen Zusatznutzens von Bulevirtid (HEPCLUDEX[®]) dargestellt.

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Bulevirtid werden die Behandlungsgruppen aus den zwei RCTs herangezogen, die entweder in die Kontrollgruppe oder in diejenigen Bulevirtid-Gruppen randomisiert wurden, in denen Bulevirtid in der zugelassenen Dosierung von 2 mg / Tag vorgegeben war. Behandlungsgruppen, in denen eine Dosierung von Bulevirtid von mehr als 2 mg / Tag vorgesehen war, werden hier nicht betrachtet, da sie nicht Teil der Indikation sind.

Für die Studie MYR 202 ist für die Herleitung des Zusatznutzens auf Basis der Wirksamkeit der Zeitpunkt Woche 24 maßgeblich, da die Behandlung mit Bulevirtid bis Woche 24 geplant war. Für die Sicherheit werden die Berichte für die gesamte Studienlaufzeit herangezogen.

Für die Studie MYR 203 ist für die Herleitung des Zusatznutzens auf Basis der Wirksamkeit der Zeitpunkt Woche 48 maßgeblich, da die Behandlung mit Bulevirtid bis Woche 48 geplant war. Für die Sicherheit werden die Berichte für die gesamte Studienlaufzeit herangezogen.

Eine Meta-Analyse der Studien MYR 202 und MYR 203 ist nicht möglich, da die Studienpopulationen bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien deutlich voneinander abweichen und somit keine hinreichende Ähnlichkeit der Studien vorliegt.

Tabelle 4-110: Ausmaß des Zusatznutzens von Bulevirtid auf Endpunktebene

	Effektschätzer (95 % KI) / Ereignisanteil Bulevirtid vs. Kontrolle / p-Wert des Tests auf Behandlungseffekt	Ableitung des Ausmaßes
Mortalität		
UE mit fatalem Ausgang	<p>MYR 202 (Kontrolle BSC mit Tenofovir) Bulevirtid 2 mg / Tag mit Tenofovir 0 vs. 0 Patienten mit Ereignis</p> <p>MYR 203 (Kontrolle BSC mit PegIFNα) Bulevirtid 2 mg / Tag mit PegIFNα 0 vs. 0 Patienten mit Ereignis Bulevirtid 2 mg / Tag ohne PegIFNα 0 vs. 0 Patienten mit Ereignis</p>	Kein Zusatznutzen belegt
Morbidität		
Virologisches Ansprechen in Bezug auf Hepatitis Delta (d.h. HDV-RNA-Negativierung oder Verringerung der HDV-RNA um mehr als 2 log ₁₀ -Stufen gegenüber Baseline)	<p>MYR 202 (Kontrolle BSC mit Tenofovir) Woche 24 Bulevirtid 2 mg / Tag mit Tenofovir RR=15,00 [2,12; 105,99], p<0,0001 53,6% vs. 3,6%</p> <p>MYR 203 (Kontrolle BSC mit PegIFNα) Woche 48 Bulevirtid 2 mg / Tag mit PegIFNα RR=2,38 [1,31; 4,34], p=0,0160 100,0% vs. 40,0% Bulevirtid 2 mg / Tag ohne PegIFNα RR=1,50 [0,71; 3,16], p=0,2815 60,0% vs. 40,0%</p>	Zusatznutzen mit Ausmaß Nicht quantifizierbar
Virologisches und biochemisches Ansprechen (d.h. HDV-RNA-Negativierung oder Verringerung der HDV-RNA um mehr als 2 log ₁₀ -Stufen gegenüber Baseline und ALT-Normalisierung)	<p>MYR 202 (Kontrolle BSC mit Tenofovir) Woche 24 Bulevirtid 2 mg / Tag mit Tenofovir RR=13,00 [0,77; 220,29], p=0,0102 21,4% vs. 0,0%</p> <p>MYR 203 (Kontrolle BSC mit PegIFNα) Woche 48 Bulevirtid 2 mg / Tag mit PegIFNα RR=2,00 [0,43; 9,32], p=0,3694</p>	Zusatznutzen mit Ausmaß nicht quantifizierbar

	26,7% vs. 13,3% Bulevirtid 2 mg / Tag ohne PegIFN α RR=4,00 [1,01; 15,81], p=0,0223 53,3% vs. 13,3%	
Biochemisches Ansprechen (d.h. ALT-Normalisierung)	MYR 202 (Kontrolle BSC mit Tenofovir) Woche 24 Bulevirtid 2 mg / Tag mit Tenofovir RR=6,00 [1,48; 24,39], p=0,0022 42,9% vs. 7,1% MYR 203 (Kontrolle BSC mit PegIFNα) Woche 48 Bulevirtid 2 mg / Tag mit PegIFN α RR=1,00 [0,31; 3,28], p=1,0000 26,7% vs. 26,7% Bulevirtid 2 mg / Tag ohne PegIFN α RR=2,75 [1,13; 6,72], p=0,0120 73,3% vs. 26,7%	Zusatznutzen mit Ausmaß nicht quantifizierbar
Histologische Fibrosemarker (Ishak-Fibrose-Score Knodell-Fibrose-Score Metavir-Fibrose-Score Metavir-Aktivitätsgrad Histologischer Aktivitätsindex)	MYR 202 (Kontrolle BSC mit Tenofovir) Woche 24 Es liegen keine bewertbaren Daten vor. MYR 203 (Kontrolle BSC mit PegIFNα) Woche 48 Es liegen keine bewertbaren Daten vor.	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Es liegen keine Daten vor.		Zusatznutzen nicht belegt
Verträglichkeit		
UE	MYR 202 (Kontrolle BSC mit Tenofovir) Bulevirtid 2 mg / Tag mit Tenofovir RR=1,29 [0,81; 2,04], p=0,2844 64,3 vs. 50,0% MYR 203 (Kontrolle BSC mit PegIFNα) Bulevirtid 2 mg / Tag mit PegIFN α RR=1,15 [0,91; 1,44], p=0,1501 100,0% vs. 86,7%	Keine Bewertung aufgrund der Surrogatkomponenten

	Bulevirtid 2 mg / Tag ohne PegIFN α RR=1,15 [0,91; 1,44], p=0,1501 100,0% vs. 86,7%	
SUE	<p>MYR 202 (Kontrolle BSC mit Tenofovir) Bulevirtid 2 mg / Tag mit Tenofovir RR=0,33 [0,01; 7,85], p=0,3173 0,0% vs. 3,6%</p> <p>MYR 203 (Kontrolle BSC mit PegIFNα) Bulevirtid 2 mg / Tag mit PegIFNα RR=3,00 [0,13; 68,26], p=0,3173 6,7% vs. 0,0% Bulevirtid 2 mg / Tag ohne PegIFNα RR=1,00 [0,02; 47,38], p n.b. 0,0% vs. 0,0%</p>	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
Schwere UE	<p>MYR 202 (Kontrolle BSC mit Tenofovir) Bulevirtid 2 mg / Tag mit Tenofovir RR=3,00 [0,33; 27,12], p=0,3037 0,0% vs. 3,6%</p> <p>MYR 203 (Kontrolle BSC mit PegIFNα) Bulevirtid 2 mg / Tag mit PegIFNα RR=1,57 [0,84; 2,92], p=0,1427 73,3% vs. 46,7% Bulevirtid 2 mg / Tag ohne PegIFNα RR=0,43 [0,14; 1,35], p=0,1277 20,0% vs. 46,7%</p>	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
UE, die zum Therapieabbruch führten	<p>MYR 202 (Kontrolle BSC mit Tenofovir) Bulevirtid 2 mg / Tag mit Tenofovir RR=0,33 [0,33; 7,85], p=0,3173 0,0% vs. 3,6%</p> <p>MYR 203 (Kontrolle BSC mit PegIFNα) Bulevirtid 2 mg / Tag mit PegIFNα RR=0,50 [0,05; 4,94], p=0,5496 6,7% vs. 13,3% Bulevirtid 2 mg / Tag ohne PegIFNα RR=0,20 [0,01; 3,85], p=0,1501 0,0% vs. 13,3%</p>	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
UE von besonderem Interesse	Jegliche Reaktionen an der	Kein geringerer oder größerer

(Reaktionen an der Injektionsstelle)	Injektionsstelle	Schaden belegt
	<p>MYR 202 (Kontrolle BSC mit Tenofovir) Bulevirtid 2 mg / Tag mit Tenofovir RR=5,00 [0,25; 99,67], p=0,1535 7,1% vs. 0,0%</p> <p>MYR 203 (Kontrolle BSC mit PegIFNα) Bulevirtid 2 mg / Tag mit PegIFNα RR=1,00 [0,02; 47,38], p>0,9999 6,7% vs. 6,7%</p> <p>Bulevirtid 2 mg / Tag ohne PegIFNα RR=2,00 [0,20; 19,78], p=0,5496 13,3% vs. 6,7%</p>	
<p>MYR 202: Bulevirtid 2 mg mit Tenofovir entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie Tenofovir. BSC mit Tenofovir entspricht Best Supportive Care mit festgelegter HBV-Begleittherapie Tenofovir.</p> <p>MYR 203: Bulevirtid 2 mg ohne PegIFNα entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFNα, andere HBV-Begleittherapien konnten gegeben werden. Bulevirtid 2 mg mit PegIFNα entspricht HDV-Therapie mit Bulevirtid 2 mg mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFNα. BSC mit PegIFNα entspricht Best Supportive Care mit festgelegter HBV-Begleittherapie PegIFNα.</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus.</p>		

Mortalität

Für die Bewertung der Mortalität wurden die UE mit Todesfolge herangezogen. In keiner Behandlungsgruppe einer Studie traten Todesfälle auf. Damit ist kein Zusatznutzen belegt.

Morbidität

Die Morbidität wird in diesem Dossier basierend auf dem virologischen Ansprechen in Bezug auf Hepatitis Delta (HDV-RNA Ansprechen) sowie in Kombination mit biochemischem Ansprechen dargestellt. Eine dauerhafte Suppression der Viruslast bedeutet einen direkt patientenrelevanten Therapieeffekt, die quantitative PCR stellt dabei die sensitivste Messmethode dar. Ergänzend wurden histologische Fibrosemarker untersucht, wobei nur für wenige Patienten Daten vorliegen, so dass keine verlässliche Aussage möglich ist. In Studie MYR 202 war das HDV-RNA-Ansprechen in der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie Tenofovir zum Ende des Behandlungszeitraums (Woche 24) statistisch signifikant besser als in der Kontrollgruppe BSC mit Tenofovir (RR 15,00 (95%-KI: [2,12; 105,99])). In Studie MYR 203 war das HDV-RNA-Ansprechen in der Interventionsgruppe Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α zu allen analysierten Zeitpunkten durchgängig statistisch signifikant besser als in der Kontrollgruppe BSC mit PegIFN α . So zeigte sich zum Ende des Behandlungszeitraums (Woche 48) bei allen Patienten, die mit

Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α behandelt wurden, ein HDV-RNA-Ansprechen, bei den mit BSC mit PegIFN α behandelten Patienten belief sich der entsprechende Anteil auf 40,0 % (RR 2,38 (95%-KI: [1,31; 4,34])).

Vergleichbare Resultate ergaben sich für die weiteren Endpunkte zum kombinierten virologischen und biochemischen Ansprechen.

Für das HDV-RNA-Ansprechen in verschiedenen Operationalisierungen ergibt sich damit in der Zusammenschau ein formal nicht quantifizierbarer, mindestens aber beträchtlicher Zusatznutzen.

Für den Endpunkt histologische Fibrosemarker lagen keine bewertbaren Daten vor, da von einer unzureichenden Anzahl Patienten Ergebnisse vorlagen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Damit ist kein Zusatznutzen belegt.

Verträglichkeit

In den Studien MYR 202 und MYR 203 wurden die Sicherheitsdaten der gesamten Studienlaufzeiten in die Betrachtung einbezogen. In beiden Studien war die Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) jeglichen Schweregrades in den Bulevirtid-Behandlungsgruppen im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe nicht signifikant verschieden. In keinem Einzel-UE zeigte sich auf Ebene der Systemorganklassen (*System Organ Class*, SOC) ein relevanter Unterschied zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen. Auch auf Ebene der bevorzugten Begriffe (*preferred terms*, PTs) zeigte sich in der Studie MYR 203 kein signifikanter Unterschied. In der Studie MYR 203 zeigte sich ein signifikanter, aber nicht relevanter Unterschied im PT "Gallensäuren gesamt, erhöht" für die Behandlungsgruppe Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α im Vergleich zu BSC mit PegIFN α mit einem RR von 2,40 (95% KI [1,12; 5,13]). Im PT "Grippeähnliche Erkrankung" zeigte sich für Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α ein signifikanter Nachteil gegenüber der Kontrolle mit einem RR von 9,00 (95% KI [1,30; 62,51]).

In der Studie MYR 203 wurde in einem Patienten der Kontrollgruppe ein schwerwiegendes UE berichtet, in der Studie MYR 202 bei einem Patienten in der Behandlungsgruppe von Bulevirtid mit HBV-Begleittherapie PegIFN α . Signifikante Unterschiede zeigten sich in den Studien weder in der Gesamtbetrachtung noch in einzelnen Ereignissen auf Ebene der PTs oder SOCs.

Schwere UE traten in allen Studien auf. In keiner Studie zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den jeweils betrachteten Behandlungsgruppen. Auch auf Ebene der PTs und SOCs zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Auch in den Endpunkten "UE, die zum Therapieabbruch führten" und "UE von besonderem Interesse" zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den betrachteten Behandlungsgruppen.

Damit zeigten sich nur in einer Studie in jeglichen UE zwei Nachteile zu Ungunsten von Bulevirtid, einmal ohne und einmal mit HBV-Begleittherapie PegIFN α .

Unter Beachtung der Schwere der Erkrankung sowie der mangelnden Therapieoptionen verbunden mit dem dringenden Therapiebedarf und den Behandlungszielen für erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis-Delta-Infektion und kompensierter Lebererkrankung zeigen sich insgesamt signifikante Vorteile in den für das Behandlungsziel relevanten Wirksamkeitsendpunkten zu Gunsten von Bulevirtid mit und ohne unterschiedlichen HBV-Begleittherapien im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe.

In der Gesamtschau ergibt sich damit für Bulevirtid ein evidenzbasierter, formal im Ausmaß nicht-quantifizierbarer, mindestens aber beträchtlicher Zusatznutzen. Dieser ergibt sich vor allem aus dem virologischen und biochemischen Ansprechen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-111: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit chronischer Hepatitis-Delta-Infektion (CHD) und kompensierter Lebererkrankung	Nicht quantifizierbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Trifft nicht zu.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Trifft nicht zu.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Trifft nicht zu.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE)

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

(Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Im Rahmen der Herleitung des Zusatznutzens werden Endpunkte zum virologischen und biochemischen Ansprechen herangezogen. Diese Endpunkte werden als Laborwerte erhoben und sind damit nicht direkt vom Patienten spürbar. Im Folgenden werden die verwendeten Endpunkte bezüglich Patientenrelevanz und Validität diskutiert.

Morbidität: Virologisches Ansprechen in Bezug auf Hepatitis Delta

Operationalisierung: Das virologische Ansprechen wurde auf verschiedene Arten erhoben und analysiert:

1. Virologisches Ansprechen (HDV-RNA-Ansprechen): Die HDV-RNA wurde in venösen Blutproben mittels quantitativer Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR) bestimmt. Das HDV-RNA-Ansprechen wurde definiert als HDV-RNA-Negativierung oder eine relevante Verringerung zu bestimmten

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Zeitpunkten nach Behandlungsbeginn jeweils gegenüber Baseline. Die Analyse der Änderung des Wertes für HDV-RNA im Zeitverlauf erfolgte anhand der Kleinst-Quadrate-Mittelwerte (Least-Squares Mean, LS-MW) durch Bestimmung der Kleinst-Quadrate-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) und der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges' g.

2. Virologisches und biochemisches Ansprechen (HDV-RNA-Ansprechen und ALT-Normalisierung): Für diesen kombinierten Endpunkt wurden sowohl das HDV-RNA-Ansprechen (siehe 1) als auch das Erreichen eines normalen ALT-Werts herangezogen. Die ALT-Normalisierung wurde hierbei definiert als ALT-Wert ≤ 31 U/L für Patientinnen und ≤ 41 U/L für Patienten.

Patientenrelevanz: Die möglichst vollständige und dauerhafte Senkung der Viruslast stellt generell ein Hauptziel einer antiviralen Therapie dar – dies gilt auch für Hepatitis Delta, eine Erkrankung mit zumeist schwerem chronischem Verlauf. Bei viralen Erkrankungen geht eine hohe Viruslast typischerweise mit einer erhöhten Infektiosität, dem Fortschreiten der Erkrankung und der Entwicklung von Langzeitkomplikationen einher, bei Hepatitis Delta sind dies insbesondere Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom.[4-6] Bei Patienten mit Hepatitis Delta wurde im Zusammenhang mit pegyliertem Interferon ermittelt, dass die Nicht-Detektierbarkeit der HDV-RNA zu Woche 24 nach Absetzen der beste prädiktive Marker für ein Langzeitansprechen auf eine Therapie ist.[7] Eine dauerhafte Suppression der Viruslast bedeutet daher einen direkt patientenrelevanten Therapieeffekt. Entsprechend war in den Studien MYR 202 und MYR 203 das virologische Ansprechen (HDV-RNA) zu Woche 24 bzw. Woche 72 der primäre Wirksamkeitsendpunkt. Quantitative PCR stellt dabei die sensitivste Messmethode dar.[8]

Aufgrund der großen Bedeutung der Viruslast bei viralen Infektionserkrankungen, insbesondere chronischen Erkrankungen, hat der G-BA in den bisherigen Nutzenbewertungsverfahren in den Anwendungsgebieten HIV- und HCV-Infektion den Endpunkt „virologisches Ansprechen“ regelhaft als patientenrelevanten Endpunkt oder als Surrogat dafür anerkannt. Im Nutzenbewertungsverfahren zu Tenofovirafenamid im Anwendungsgebiet HBV-Infektion hat der G-BA den Endpunkt „virologisches Ansprechen“ im Beschluss ergänzend dargestellt, da das virologische Ansprechen für die Beurteilung des klinischen Verlaufs bedeutsam ist.[15]

Eine Studie zur formalen Validierung des Endpunkts liegt nicht vor.

Morbidität: Biochemisches Ansprechen (ALT)

Operationalisierung:

1. ALT-Normalisierung: ALT-Werte wurden im Rahmen der Labor-Blutuntersuchungen bestimmt. Als normaler ALT-Wert wurde dabei ein Wert von ≤ 31 U/L bei Frauen und ≤ 41 U/L bei Männern eingestuft. Analysiert wurde der Anteil der Patienten mit Ausbildung eines normalen ALT-Werts zu Woche 12 und 24 (Studie MYR 201 [HDV],

Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α), zu Woche 24 (Studie MYR 202, Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir) bzw. zu Woche 24, 48 und 72 (Studie MYR 203, Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α).

2. ALT-Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA pro Zeitpunkt und MMRM): ALT-Werte wurden im Rahmen der Labor-Blutuntersuchungen bestimmt. Die Analyse der ALT-Änderung im Zeitverlauf erfolgte anhand des LS-MW durch Bestimmung der LS-MWD und SMD nach Hedges' g, jeweils mittels ANCOVA zu jedem verfügbaren Zeitpunkt und MMRM zu Woche 12 und 24 (Studie MYR 201 [HDV], Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α), zu Woche 24 und 48 (Studie MYR 202, Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir) bzw. zu Woche 24, 48 und 72 (Studie MYR 203, Kontrollgruppe BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α).

Patientenrelevanz: Ein erhöhter Wert des Leberenzym ALT zeigt eine Entzündung oder Verletzung von Leberzellen und damit eine klinische Hepatitis an, deren Ausmaß mit Langzeitkomplikationen wie Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom korreliert.[6] Daher bedeuten erhöhte ALT-Spiegel bei HDV-Infizierten ein erhöhtes Risiko und damit einen besonderen Therapiebedarf; entsprechend kommt der Überwachung der ALT-Werte eine hohe Relevanz für die Beurteilung des klinischen Verlaufs zu.[5, 8] Eine Normalisierung der ALT-Werte spricht dabei für eine klinisch relevante Verbesserung der Morbidität und ist daher als patientenrelevant einzustufen.

Eine Studie zur formalen Validierung des Endpunkts liegt nicht vor.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Europäisches Parlament und Rat. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften[online]. 2000 updated 22.1.2000. [Aufgerufen am 20.03.2020]. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=EN>.
2. European Medicines Agency (EMA). Orphan decision EU/3/15/1500 Bulevirtide for hepatitis delta virus infection [online]. 2015. [Aufgerufen am 20.03.2020]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3151500>.

3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0, unter Berücksichtigung von Allgemeine Methoden: Entwurf für Version 6.0 [online]. 2017/2020. [Aufgerufen am 05.06.2020]. URL: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.
4. Farci P, Niro GA. Current and Future Management of Chronic Hepatitis D. *Gastroenterology & hepatology*. 2018 Jun;14(6):342-51.Epub 2018/09/01.
5. Gilman C, Heller T, Koh C. Chronic hepatitis delta: A state-of-the-art review and new therapies. *World journal of gastroenterology*. 2019 Aug 28;25(32):4580-97.Epub 2019/09/19.
6. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2017 Aug;67(2):370-98.Epub 2017/04/22.
7. 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. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015 Dec;13(13):2342-49 e1-2.Epub 2015/06/06.
8. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2018 Apr;67(4):1560-99.Epub 2018/02/07.
9. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of hepatology*. 1995 Jun;22(6):696-9.Epub 1995/06/01.
10. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1981 Sep-Oct;1(5):431-5.Epub 1981/09/01.
11. The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1994 Jul;20(1 Pt 1):15-20.Epub 1994/07/01.
12. Verme G, Amoroso P, Lettieri G, Pierri P, David E, Sessa F, et al. A histological study of hepatitis delta virus liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1986 Nov-Dec;6(6):1303-7.Epub 1986/11/01.
13. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in

MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006 Oct;94(4):451-5.Epub 2006/11/04.

14. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. American journal of public health. 2004 Mar;94(3):361-6.Epub 2004/03/05.

15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tenofoviralfenamid (Neubewertung nach Fristablauf), 22. März 2019 [online]. 2019. [Aufgerufen am 20.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5648/2019-03-22_AM-RL-XII_Tenofoviralfenamid_D-394_TrG.pdf.

16. 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 (Baltimore, Md). 2010 Feb;51(2):585-94.Epub 2010/01/27.

17. Sebastiani G, Gkouvatsos K, Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. World journal of gastroenterology. 2014 Aug 28;20(32):11033-53.Epub 2014/08/30.

18. 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.Epub 2018/05/11.

19. Li Y, Huang YS, Wang ZZ, Yang ZR, Sun F, Zhan SY, et al. Systematic review with meta-analysis: the diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2016 Feb;43(4):458-69.Epub 2015/12/17.

20. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). EUnetHTA Joint Action 3 WP5A, FINAL CONSOLIDATED HTA ED WRITTEN RECOMMENDATIONS EUnetHTA Parallel Consultation Consolidated, APPLICANT: Myr GmbH, PRODUCT: Myrcludex / Bulevirtide, INDICATION: Treatment of patients with chronic HDV infection.Final document 12/06/2018. 2018.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert am 16. Januar 2020 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 04.06.2020 B1 in Kraft getreten am 5. Juni 2020 [online]. 2020. [Aufgerufen am 15.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2168/VerfO_2020-01-16_iK-2020-06-05.pdf.

22. Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. Int J Technol Assess Health Care. 2008 Spring;24(2):170-7.Epub 2008/04/11.

23. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):753-67.
24. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ*. 2009;338:b1147.Epub 2009/04/07.
25. Salanti G, Marinho V, Higgins JPT. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *J Clin Epidemiol*. 2009 Aug;62(8):857-64.Epub 2009/01/23.
26. Clinical trials. Myrcludex B Plus Pegylated Interferon-alpha-2a in Patients With HBeAg Negative HBV/HDV Co-infection [online]. 2014 updated February 13. [Aufgerufen am 02.06.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02637999>.
27. Clinical trials. Myrcludex B Plus Pegylated Interferon-alpha-2a in Patients With HBeAg Negative HBV/HDV Co-infection - Study Results [online]. 2018. [Aufgerufen am 02.06.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02637999>.
28. WHO ICTRP. Myrcludex B Plus Pegylated Interferon-alpha-2a in Patients With HBeAg Negative HBV/HDV Co-infection [online]. 2015. [Aufgerufen am 02.06.2020]. URL: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02637999>.
29. Clinical trials. 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 [online]. 2016 updated February 16. [Aufgerufen am 02.06.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03546621>.
30. Clinical trials. 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 - Study Results [online]. 2019. [Aufgerufen am 02.06.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03546621>.
31. WHO ICTRP. 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 [online]. 2018. [Aufgerufen am 02.06.2020]. URL: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03546621>.
32. Clinical trials. Myrcludex B in Combination With Peginterferon Alfa-2a Versus Peginterferon Alfa-2a Alone in Patients With Chronic Viral Hepatitis B With Delta-agent [online]. 2016 updated April. [Aufgerufen am 02.06.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02888106>.

33. WHO ICTRP. Mycludex B in Combination With Peginterferon Alfa-2a Versus Peginterferon Alfa-2a Alone in Patients With Chronic Viral Hepatitis B With Delta-agent [online]. 2016. [Aufgerufen am 02.06.2020]. URL: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02888106>.
34. Clinical trials. Phase 2b Study of Bulevirtide (With Peginterferon Alfa-2a) in Patients With CHD [online]. 2019 updated May 31. [Aufgerufen am 02.06.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03852433>.
35. EU Clinical Trials Register. A Multicenter, Open-label, Randomized Phase 2b Clinical Study to Assess Efficacy and Safety of Bulevirtide in Combination with Pegylated Interferon alfa-2a in Patients with Chronic Hepatitis Delta [online]. 2019. [Aufgerufen am 02.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001485-15.
36. WHO ICTRP. Phase 2b Study of Bulevirtide (With Peginterferon Alfa-2a) in Patients With CHD [online]. 2019. [Aufgerufen am 02.06.2020]. URL: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03852433>.
37. WHO ICTRP. A Multicenter, Open-label, Randomized Phase 2b Clinical Study to Assess Efficacy and Safety of Bulevirtide in Combination with Pegylated Interferon alfa-2a in Patients with Chronic Hepatitis Delta [online]. 2019. [Aufgerufen am 02.06.2020]. URL: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001485-15-FR>.
38. Clinical trials. Phase 3 Study of Bulevirtide in Patients With CHD [online]. 2019 updated April 17. [Aufgerufen am 02.06.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03852719>.
39. EU Clinical Trials Register. A Multicenter, Open-label, Randomized Phase 3 Clinical Study to Assess Efficacy and Safety of Bulevirtide in Patients with Chronic Hepatitis Delta [online]. 2019. [Aufgerufen am 02.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001213-17.
40. PharmNet.Bund. A Multicenter, Open-label, Randomized Phase 3 Clinical Study to Assess Efficacy and Safety of Bulevirtide in Patients with Chronic Hepatitis Delta - Multizentrische, offene, randomisierte klinische Studie der Phase 3 zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bulevirtide in Patienten mit chronischer Hepatitis-Delta [online]. 2019. [Aufgerufen am 02.06.2020]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> [kein direkter Link verfügbar].
41. WHO ICTRP. Phase 3 Study of Bulevirtide in Patients With CHD [online]. 2019. [Aufgerufen am 02.06.2020]. URL: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03852719>.
42. WHO ICTRP. A Multicenter, Open-label, Randomized Phase 3 Clinical Study to Assess Efficacy and Safety of Bulevirtide in Patients with Chronic Hepatitis Delta [online].

2019. [Aufgerufen am 02.06.2020]. URL: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001213-17-SE>.

43. Hepatera Ltd. 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. (CSR MYR 201(HDV)). 2017.

44. Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, Macievich M, Kokina K, Petrachenkova M, et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: first results of a phase Ib/IIa study. *Journal of hepatology*. 2016;65(3):490- 8.

45. Link Medical. 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. (CSR MYR 202). 2019.

46. Link Medical. 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. (CSR MYR 203 (Groups A - D)). 2019.

47. MYR GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Hepcludex [online]. 6.2020. [Aufgerufen am 25.08.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/hepcludex-epar-product-information_de.pdf.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.06.2020	
Zeitsegment	1946 bis 02.06.2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [13]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis Delta Virus/ or exp Hepatitis D, Chronic/ or exp Hepatitis D/	3312
2	(hepatitis d or hepatitis delta or hdv).ab,ti.	3400
3	1 or 2	4382
4	(Hepcludex or Myrcludex or Bulevirtide).af.	68
5	3 and 4	39
6	limit 5 to human	30
7	limit 6 to (english or german)	29
8	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1239824
9	7 and 8	1

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.06.2020	
Zeitsegment	1974 bis 02.06.2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [13]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis

1	exp hepatitis delta virus/ or exp deltavirus/	3658
2	(hepatitis d or hepatitis delta or hdv).ab,ti.	4920
3	1 or 2	5938
4	(Hepcludex or Myrcludex or Bulevirtide).af.	228
5	3 and 4	107
6	limit 5 to human	96
7	limit 6 to (english or german)	94
8	(random\$ or double-blind\$ or placebo\$).af.	1985252
9	7 and 8	15

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	03.06.2020	
Zeitsegment	Kein Zeitfilter	
Suchfilter	Cochrane Filter für „Trials“	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Hepatitis D] explode all trees	51
2	Hepatitis D OR Hepatitis Delta OR HDV	4952
3	#1 OR #2	4952
4	Hepcludex OR Myrcludex OR Bulevirtide	14
5	#3 AND #4	14
6	Filter #5 for “Trials”	14

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Trifft nicht zu.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.06.2020
Suchstrategie	(Hepatitis D OR Hepatitis Delta OR HDV OR Hepatitis) AND (Hepcludex OR Myrcludex OR Bulevirtide)
Treffer	7

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	02.06.2020
Suchstrategie	(Hepatitis D OR Hepatitis Delta OR HDV OR Hepatitis) AND (Hepcludex OR

	Myrcludex OR Bulevirtide)
Treffer	9

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.06.2020
Suchstrategie	(Hepatitis D OR Hepatitis Delta OR HDV OR Hepatitis) AND (Hepcludex OR Myrcludex OR Bulevirtide)
Treffer	2

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	02.06.2020
Suchstrategie	„Hepatitis“ [in „Title“] ODER „Hepatitis“ [in „Therapeutic area“] UND „Hepcludex“ [in „Active substance“] ODER „Myrcludex“ [in „Active substance“] ODER „Bulevirtide“ [in „Active substance“]
Treffer	1

Studienregister	Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	02.06.2020
Suchstrategie	„Hepatitis“ [in „Search Term“], „Hepcludex OR Myrcludex“ [in „Product name“], „Bulevirtide“ [in „Active substance name / INN“]
Treffer	0

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Trifft nicht zu.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studie	Ausschlußgrund
1	Rizzetto, M. Targeting Hepatitis D. Seminars in Liver Disease. Vol. 38. 2018 http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1621711	A7

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Trifft nicht zu.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT02881008	Myrcludex B vs Entecavir in Patients With HBeAg Negative Chronic Hepatitis B. 2012 [Zugriffsdatum: 05.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02881008	A2
2	NCT03852433	Phase 2b Study of Bulevirtid (With Peginterferon Alfa-2a) in Patients With CHD. 2019 [Zugriffsdatum: 05.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03852433	A11
3	NCT03852719	Phase 3 Study of Bulevirtid in Patients With CHD. 2019 [Zugriffsdatum: 05.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03852719	A11
4	NCT04166266	Observatory of Efficacy and Safety of Bulevirtid in Patients With Chronic HBV/HDV Co-infection. 2019 [Zugriffsdatum: 05.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04166266	A7
WHO ICTRP			
5	NCT02881008	Clinical Trial of Myrcludex B vs Entecavir in Patients With HBeAg Negative Chronic Hepatitis B. A Phase 1b/2a Randomized, Open-label Clinical Trial of Daily Myrcludex B Versus Entecavir in Patients With HBeAg Negative Chronic Hepatitis B. 2016 [Zugriffsdatum: 05.06.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02881008	A2
6	NCT03852433	Phase 2b Study of Bulevirtid (With Peginterferon Alfa-2a) in Patients With CHD. A Multicenter, Open-label, Randomized Phase 2b Clinical Study to Assess Efficacy and Safety of Bulevirtid in Combination With Pegylated Interferon Alfa-2a in Patients With Chronic Hepatitis Delta. 2019 [Zugriffsdatum: 05.06.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03852433	A11

7	NCT03852719	Phase 3 Study of Bulevirtid in Patients With CHD. A Multicenter, Open-label, Randomized Phase 3 Clinical Study to Assess Efficacy and Safety of Bulevirtid in Patients With Chronic Hepatitis Delta. 2019 [Zugriffsdatum: 05.06.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03852719	A11
8	NCT04166266	Observatory of Efficacy and Safety of Bulevirtid in Patients With Chronic HBV/HDV Co-infection. Observatory of Efficacy and Safety of Bulevirtid in Patients With Chronic Hepatitis B Virus (HBV)/Hepatitis D Virus (HDV) Co-infection With Severe Fibrosis Injuries, or Moderate Fibrosis Injuries Associated With Persistent Increase of ALT. BuleDelta. 2019 [Zugriffsdatum: 05.06.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04166266	A7
9	EUCTR2019-001485-15-FR	A Multicenter, Open-label, Randomized Phase 2b Clinical Study to Assess Efficacy and Safety of Bulevirtid in Combination with Pegylated Interferon alfa-2a in Patients with Chronic Hepatitis Delta. 2019 [Zugriffsdatum: 05.06.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001485-15-FR	A11
10	EUCTR2019-001213-17-SE	A Multicenter, Open-label, Randomized Phase 3 Clinical Study to Assess Efficacy and Safety of Bulevirtid in Patients with Chronic Hepatitis Delta. 2019 [Zugriffsdatum: 05.06.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001213-17-SE	A11
EU Clinical Trials Register			
11	2019-001485-15	A Multicenter, Open-label, Randomized Phase 2b Clinical Study to Assess Efficacy and Safety of Bulevirtid in Combination with Pegylated Interferon alfa-2a in Patients with Chronic Hepatitis Delta. 2019 [Zugriffsdatum: 05.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001485-15	A11
12	2019-001213-17	A Multicenter, Open-label, Randomized Phase 3 Clinical Study to Assess Efficacy and Safety of Bulevirtid in Patients with Chronic Hepatitis Delta. 2019 [Zugriffsdatum: 05.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001213-17	A11
PharmNet.Bund			
13	2019-001213-17	A Multicenter, Open-label, Randomized Phase 3 Clinical Study to Assess Efficacy and Safety of Bulevirtid in Patients with Chronic Hepatitis Delta. Multizentrische, offene, randomisierte klinische Studie der Phase 3 zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bulevirtid in Patienten mit chronischer Hepatitis-Delta. 2019. [Zugriffsdatum: 05.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-	A11

	pruefungen/index.html	
--	---------------------------------------	--

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Trifft nicht zu.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-114 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-114 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-112 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MYR 202

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie MYR 202 ist eine offene, randomisierte, multizentrische Studie der Phase 2 in Patienten mit chronischer Hepatitis Delta (CHD).</p> <p>Primäres Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit von Bulevirtid in Kombination mit Tenofovir und der Vergleich von drei Dosierungen von Bulevirtid mit Tenofovir allein in Patienten mit CHD.</p> <p>Weitere Studienziele waren die Untersuchung zusätzlicher Wirksamkeitsparameter und der Sicherheit und Verträglichkeit, sowie die Analyse der Pharmakokinetik (PK) und Immunogenität dreier Dosierungen von Bulevirtid in Patienten mit CHD.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Offene, randomisierte, multizentrische Phase-2-Studie bei männlichen und weiblichen Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren mit CHD (ICD-10: B 18.0).</p> <p>Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von drei Dosierungen Bulevirtid über 24 Wochen in Kombination mit der HBV-Begleittherapie Tenofovir im Vergleich zu Best Supportive Care mit HBV-Begleittherapie Tenofovir allein zur Unterdrückung der der HBV-Replikation in Patienten mit CHD.</p> <p>Zusätzliche Untersuchung der Immunogenität und PK von Bulevirtid bei Verabreichung mit Tenofovir.</p> <p>Zuteilung im Verhältnis 1:1:1:1 in vier Behandlungsgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe A: Bulevirtid 2 mg/Tag subkutan für 24 Wochen + Tenofovir, mit einem zusätzlichen 24-wöchigen Follow-up-Zeitraum mit Tenofovir-Behandlung • Gruppe B: Bulevirtid 5 mg/Tag subkutan für 24 Wochen + Tenofovir, mit einem zusätzlichen 24-wöchigen Follow-up-Zeitraum mit Tenofovir-Behandlung • Gruppe C: Bulevirtid 10 mg/Tag subkutan für 24 Wochen + Tenofovir, mit einem zusätzlichen 24-wöchigen Follow-up-Zeitraum mit Tenofovir-Behandlung • Gruppe D: Behandlung mit BSC + Tenofovir für 48 Wochen
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Die Studie wurde in Deutschland und Russland durchgeführt.</p> <p>Auf die erste Version des Studienprotokolls (CSP) für die deutschen Studienzentren (Version 2.0, 05.04.2015) folgte eine substanzielle Protokolländerung. In den russischen Studienzentren wurden die ersten Patienten unter CSP Version 4.0 (10.12.2015) rekrutiert. Darauf folgten vier substanzielle Änderungen des Russland-spezifischen Protokolls. Zusätzlich wurden die im SAP dokumentierten geplanten Analysen aktualisiert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Deutschland-spezifisches Studienprotokoll</p> <p><u>Protokolländerung 1</u> (25.12.2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lagerungsbedingungen für Bulevirtid korrigiert und Versandbedingungen für biologische Proben spezifiziert. • Abweichungen in der Beschreibung der Studienabläufe korrigiert. • Ablauf des Tagebuchreviews korrigiert. • Verfahren bei der Registrierung unerwünschter Ereignisse innerhalb des Protokolls vereinheitlicht. • Beschreibung der Schwere von unerwünschten Ereignissen korrigiert. • Beschreibung der Überwachung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse hinzugefügt. • Möglichkeit für Patienten, den Zeitplan ab der zweiten Dosis von Bulevirtid anzupassen, hinzugefügt. • Hinzufügung möglicher Analysen von Parametern im Zusammenhang mit dem Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel. • Hinzufügung der Analyse von Antikörpern gegen HBsAg. Begründung: Fehlerkorrektur, Analyse einem sekundären Endpunkt entsprechend • Ein losgelöster Anstieg der Gallensäurespiegel ohne klinische Signifikanz war nicht als unerwünschtes Ereignis zu klassifizieren. <p>Russland-spezifisches Studienprotokoll</p> <p><u>Protokolländerung 1</u> (16.02.2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügung der PK-Substudie mit der Verwendung von Midazolam zur Untersuchung der systemischen metabolischen Aktivität von CYP3A. Begründung: Ermöglichung einer detaillierteren Untersuchung der PK von Bulevirtid • Zeitplanung der HBV- und HDV-Genotypisierung und Resistenzanalyse verändert. Begründung: Ausschluss der Möglichkeit des Verschwindens der HBV-DNA vor dem Hintergrund der Tenofovir-Vorbehandlung, da die HBV- und HDV-Genotypisierung die Anwesenheit von HBV-DNA erfordert <p><u>Protokolländerung 2</u> (12.05.2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Möglichkeit zum Ersatz des Midazolam-Originators mit einem generischen Medikament. Begründung: Der Vertrieb des Midazolam-Originators wurde eingestellt. <p><u>Protokolländerung 3</u> (22.12.2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationen bezüglich Abweichungen vom Zeitplan der Patientenvisiten aktualisiert. • Ein losgelöster Anstieg der Gallensäurespiegel ohne klinische Signifikanz war nicht als unerwünschtes Ereignis zu klassifizieren • Klarstellungen bezüglich Versandbedingungen von biologischen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Proben und Analyseverfahren in zentralen Laboren.</p> <p><u>Protokolländerung 4 (28.09.2017)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abweichungen zwischen Studienbeschreibung und Studien-Flow-Chart korrigiert. • Möglichkeit für Patienten, den Zeitplan ab der zweiten Dosis von Bulevirtid anzupassen, hinzugefügt. • Ablauf des Tagebuchreviews korrigiert. • Klarstellung bezüglich des Vorgehens bei der Rückgabe genutzter/ungenutzter Studienmedikation, um die Gabe der Studienmedikation festzuhalten. • Verfahren bei der Registrierung unerwünschter Ereignisse innerhalb des Protokolls vereinheitlicht. • Hinzufügung der Analyse von Antikörpern gegen HBsAg. Begründung: Fehlerkorrektur, Analyse einem sekundären Endpunkt entsprechend. • Klarstellung, dass Patienten während der PK-Substudie stationär aufzunehmen waren. • Informationen bezüglich der Verfahren der transienten Elastometrie und Leberbiopsie hinzugefügt. • Hinzufügung möglicher Analysen von Parametern im Zusammenhang mit dem Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel. • Lagerungsbedingungen für Bulevirtid und Midazolam korrigiert. • Beschreibung der Schwere von unerwünschten Ereignissen korrigiert. • Beschreibung der Überwachung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse hinzugefügt. <p>Änderungen der im SAP festgelegten statistischen Analysen:</p> <p><u>HDV-RNA-Spiegel:</u> Veränderung der HDV-RNA-Spiegel zu Woche 24 und Woche 48 gegenüber Baseline wurden als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt hinzugefügt.</p> <p><u>Kombiniertes Ansprechen:</u> Zusätzlich zu der Analyse zu Woche 24, wie im Protokoll angegeben, wurde entschieden, eine zusätzliche Analyse dieses sekundären Endpunktes auch zu Woche 48 durchzuführen.</p> <p><u>Entwicklung von anti-HBsAg-Antikörpern:</u> Da es keine Patienten mit HBsAg-Verlust gab, war die Analyse der anti-HBsAg-Antikörper nicht notwendig.</p> <p>Änderungen statistischer Analysen nach Finalisierung des SAP:</p> <p><u>Länder- und Zentren-spezifische Verteilung der Patienten:</u> Es wurde nach Fertigstellung des SAP entschieden, die Verteilung von Patienten auf Länder- und Zentren-Ebene nicht darzustellen.</p> <p><u>Subgruppenanalyse des kombinierten Ansprechens:</u> Es wurde nach Fertigstellung des SAP entschieden, die geplante Subgruppenanalyse für das kombinierte Ansprechen nicht durchzuführen.</p> <p><u>Terminale Eliminationshalbwertszeit von Bulevirtid:</u> Es wurde während der Entwicklung von Analysedatensets</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>festgestellt, dass für den Subzeitraum II keine Daten zur terminalen Eliminationshalbwertszeit von Bulevirtid verfügbar waren. Die auf diesen Daten basierenden geplanten Analysen/Darstellungen erfolgten daher nicht.</p> <p><u>Midazolam- und 1-OHMDL-PK:</u> Es wurde während der Entwicklung von Analysedatensets festgestellt, dass für die Subzeiträume I und II keine Daten für die Midazolam- und 1-OHMDL-AUC bis Unendlich, AUC bis zur letzten messbaren Konzentration und zur terminalen Eliminationshalbwertszeit verfügbar waren und die auf diesen Daten basierenden geplanten Analysen/Darstellungen erfolgten daher nicht.</p> <p><u>Subgruppenanalyse:</u> Es wurde vom Sponsor während der Analyse der Sicherheitsdaten entschieden, dass die Visite der frühzeitigen Beendigung eines Patienten als Follow-up-Visite zu betrachten ist, um den Patienten in die Analyse der unerwünschten Ereignisse in der Subgruppe der Patienten mit mindestens einer Follow-up-Visite einzuschließen.</p> <p><u>Änderung der Baseline-Definitionen:</u></p> <p>Am 18.02.2019 wurde entschieden, die Baseline-Definition für Gruppe D (Tenofovir allein) zu ändern, da das Datum der ersten Dosis nur für die drei Bulevirtid-Arme berichtet wurde und deshalb nicht für die Identifikation der Baseline-Werte für Gruppe D verwendet werden konnte. Der Einfluss verschiedener Baseline-Definitionen für die Bulevirtid-Gruppen und die Kontrollgruppe wurde als vernachlässigbar eingeschätzt.</p> <p>Die Baseline wurde daher folgendermaßen in der Datenanalyse definiert:</p> <p>Wenn nicht anders angegeben, war der Baseline-Wert eines Parameters für die Bulevirtid-Behandlungsgruppen (Gruppen A – C) definiert als letzter vorhandener Wert vor der ersten Dosis der Studienbehandlung. Für Gruppe D (BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir) war der Baseline-Wert eines Parameters definiert als der letzte vorhandene Wert vor oder zum Datum der Randomisierung.</p> <p>Für die Einteilung der medizinischen Vorgeschichte und der begleitenden Medikationen als vorherig/begleitend wurde das Datum der ersten Bulevirtid-Behandlung (Gruppen A – C) bzw. das Datum der Randomisierung (Gruppe D) als Baseline betrachtet.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter zwischen 18 und 65 Jahren zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der informierten Einwilligungserklärung. 2. Serum-HBsAg-positiv für mindestens 6 Monate vor dem Screening. 3. Serum-anti-HDV-Antikörper-positiv für mindestens 6 Monate vor dem Screening. 4. Positives PCR-Ergebnis für Serum-HDV-RNA zum Screening. 5. Patient mit Leberzirrhose, ungeachtet vorheriger Interferonbehandlung. (Patienten mit Leberzirrhose konnten eingeschlossen werden, falls die Zwischenanalyse eine positive

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sicherheitsbeurteilung ergab. Der Sponsor informierte die Zentren über die Ergebnisse der Analyse und die Erlaubnis zum Einschluss der zirrhotischen Patienten [Deutschland-spezifisches Protokoll]).</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Patienten ohne Leberzirrhose, bei denen eine vorherige Interferonbehandlung versagte oder für die nach Meinung des Prüfarztes für eine solche Behandlung aktuell eine Kontraindikation besteht (einschließlich Vorgeschichte von Interferonunverträglichkeit). (Patienten mit vorheriger Interferonbehandlung konnten nur mindestens 30 Tage nach der letzten Interferondosis eingeschlossen werden.) 7. ALT-Spiegel > 1 × ULN, aber geringer als 10 × ULN. 8. Vorherige Behandlung mit einem Nukleotid-/Nukleosid-Analogen innerhalb der letzten 12 Wochen vor dem geplanten Beginn der Studienbehandlung oder Bereitschaft des Patienten, Tenofovir für mindestens 12 Wochen vor dem geplanten Start der Studienbehandlung einzunehmen. 9. Negativer Urinschwangerschaftstest für Frauen im gebärfähigen Alter. 10. Einschlusskriterien für weibliche Patienten: <ul style="list-style-type: none"> • Postmenopausal für mindestens 2 Jahre, oder • Chirurgisch steril (totale Hysterektomie oder bilaterale Oophorektomie, bilaterale Tubenligation, Klammern, oder andere Art der Sterilisation), oder • Abstinenz von heterosexuellem Geschlechtsverkehr während der Studie, oder • Bereitschaft zur Verwendung hocheffektiver Verhütung während der Studie und für drei Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation. 11. Männliche und weibliche Patienten mussten der Verwendung hocheffektiver Verhütung während der Studie und für drei Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation zustimmen. (Gemäß den CTFG-Empfehlungen bezüglich Empfängnisverhütung und Schwangerschaftstestung in klinischen Studien vom 15.09.2015 sollten folgende Verhütungsmethoden als hocheffektiv angesehen werden: 1) kombinierte (Östrogen und Progestogen enthaltende) hormonelle Verhütung verbunden mit der Verhinderung des Eisprungs (oral, intravaginal, transdermal); 2) hormonelle Verhütung nur mit Progestogen verbunden mit der Verhinderung des Eisprungs (oral, injizierbar, implantierbar); 3) Intrauterinpessar; 4) Intrauterin-hormonfreisetzendes System; 5) bilateraler Tubenverschluss; 6) vasktomierter Partner; 7) sexuelle Abstinenz.) 12. Männlich Patienten mussten zustimmen, kein Sperma während der Studie und für 3 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation zu spenden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Child-Pugh-Score B – C oder über 6 Punkten. 2. HCV- oder HIV-Koinfektion. Patienten mit anti-HCV-Antikörpern konnten eingeschlossen werden, wenn der HCV-RNA-Test zum Screening negativ war. 3. Kreatinin-Clearance < 60 mL/min. 4. Gesamtbilirubin ≥ 2 mg/dL. Patienten mit höheren Gesamtbilirubinwerten konnten nach Rücksprache mit dem klinischen Monitor eingeschlossen werden, wenn eine solche Erhöhung eindeutig dem mit niedriggradiger Hyperbilirubinämie verbundenen Gilbert-Syndrom zugeordnet werden konnte. 5. Jegliches vorheriges oder aktuelles malignes Neoplasma, einschließlich hepatischen Karzinoms. 6. Systemische Störungen des Bindegewebes. 7. Herzinsuffizienz der New-York-Heart-Association (NYHA) - Klasse III – IV. 8. Patienten mit unkontrollierter arterieller Hypertonie (Blutdruck > 150/100 mmHg, trotz antihypertensiver Behandlung) innerhalb von drei Monaten vor Beginn der klinischen Phase der Studie. 9. Vorherige oder instabile begleitende Erkrankungen oder Zustände, die nach Meinung des Prüfarztes den Einschluss des Patienten in die Studie verhindern. 10. Patienten mit psychischen Störungen oder sozialen Umständen, die sie am Befolgen der Protokollanforderungen hindern. 11. Aktuelle oder vorherige dekompensierte Lebererkrankung, einschließlich Koagulopathie, Hyperbilirubinämie, hepatische Enzephalopathie, Hypoalbuminämie, Aszites und Blutungen der Ösophagusvarizen. 12. Patienten mit einer Vorgeschichte von Pankreatitis oder pankreatischer Insuffizienz (Deutschland-spezifisches Protokoll). 13. Anzahl weißer Blutkörperchen < 3000 Zellen/mm³. 14. Anzahl der Neutrophilen < 1500 Zellen/mm³. 15. Anzahl der Thrombozyten < 60.000 Zellen/mm³. 16. Nachweis der Anwendung verbotener psychotroper Mittel zum Screening. 17. Anwendung von Interferonen innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening. 18. Vorgeschichte einer Organtransplantation. 19. Aktueller Alkoholmissbrauch oder Alkoholmissbrauch innerhalb von 6 Monaten vor dem Einschluss in diese Studie. 20. Vorgeschichte einer Erkrankung, die die regelmäßige Anwendung systemischer Glukokortikoide erfordert. 21. Schwangere oder stillende Frauen. 22. Teilnahme in einer anderen klinischen Studie innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening. 23. Vorherige Behandlung mit Bulevirtid in vorherigen Studien.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Insgesamt wurden 171 Patienten für die Studie gescreent und 120 wurden randomisiert.</p> <p>Die Studie wurde in vier Studienzentren in Deutschland und in zwölf Studienzentren in Russland durchgeführt.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Studie bestand aus einem Screening-Zeitraum, einer Randomisierungsvisite (Tag 1), einem 24-wöchigen Behandlungszeitraum und einem 24-wöchigen Follow-up-Zeitraum.</p> <p>Wenn ein Patient kein Nukleotid-/Nukleosid-Analogon für mindestens 12 Wochen vor dem Einschluss erhalten hatte, wurde die HBV-Begleittherapie Tenofovir initiiert und für mindestens 84 Tage vor der Randomisierungsvisite fortgesetzt.</p> <p>Die Patienten wurden in vier Behandlungsgruppen randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe A: Bulevirtid 2 mg/Tag subkutan für 24 Wochen + Tenofovir, mit einem zusätzlichen 24-wöchigen Follow-up-Zeitraum mit Tenofovir-Behandlung • Gruppe B: Bulevirtid 5 mg/Tag subkutan für 24 Wochen + Tenofovir, mit einem zusätzlichen 24-wöchigen Follow-up-Zeitraum mit Tenofovir-Behandlung • Gruppe C: Bulevirtid 10 mg/Tag subkutan für 24 Wochen + Tenofovir, mit einem zusätzlichen 24-wöchigen Follow-up-Zeitraum mit Tenofovir-Behandlung • Gruppe D: Behandlung mit BSC + Tenofovir für 48 Wochen <p>Die Gruppen A, B und C erhielten verschiedene Dosierungen von Bulevirtid und Tenofovir über 24 Wochen, an die sich ein Follow-up-Zeitraum von 24 Wochen mit Fortsetzung der Tenofovir-Behandlung anschloss. Patienten der Gruppe D erhielten Tenofovir sowohl in dem 24-wöchigen Behandlungszeitraum als auch in dem 24-wöchigen Follow-up-Zeitraum.</p> <p>Bulevirtid</p> <p>Das Prüfpräparat Bulevirtid wurde dem Studienzentrum als lyophilisiertes Pulver zur einmaligen Verwendung in sterilen Vials zur Verfügung gestellt. Vor der Verabreichung musste der Inhalt jedes Vials in 1 mL Wasser für die Injektion rekonstituiert werden. Zusammen mit der Medikamentenpackung erhielt der Patient die erforderliche Menge sterilen Wassers für die Injektion, Injektions-spritzen und weiteres für die subkutane Injektion benötigtes Material. Die in der Studie eingesetzten Dosierungen von Bulevirtid waren 2, 5 oder 10 mg. Patienten führten die subkutanen Injektionen von Bulevirtid selbst durch. Die subkutanen Injektionen mussten alle 24 ± 1 Stunden nach der ersten Dosis durchgeführt werden. Die Dauer der Behandlung betrug 24 Wochen.</p> <p>Für den Fall einer verpassten Dosis war im CSP ein spezielles Vorgehen festgelegt.</p> <p>Dosisanpassungen konnten in den Gruppen B und C erfolgen, wenn ein Patient ein mit der Studienmedikation verbundenes unerwünschtes Ereignis entwickelte. Die Entscheidung wurde vom Prüfarzt getroffen und die Bulevirtid-Dosis konnte um bis zu einer</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Stufe (von 5 mg auf 2 mg oder von 10 mg auf 5 mg) reduziert werden.</p> <p>Tenofovir (HBV-Begleittherapie)</p> <p>Das Vergleichspräparat Tenofovir ist ein zugelassenes Arzneimittel (Viread[®]), das in der Originalverpackung als Filmtablette zur oralen Einnahme zur Verfügung stand und entsprechend der Fach-/Produktinformation verabreicht wurde. Tenofovir (Tenofovir disoproxil 245 mg, äquivalent zu Tenofovir disoproxil fumarat 300 mg) wurde einmal täglich für 48 Wochen verabreicht. Die Patienten nahmen das Medikament selbst zuhause ein. Für den Fall einer verpassten Dosis war im CSP ein spezielles Vorgehen festgelegt.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primärer Endpunkt</p> <p>Hepatitis-Delta-Virus (HDV) -RNA-Ansprechen HDV-RNA-Ansprechen war definiert als HDV-RNA-Negativierung oder Verringerung um $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL von Baseline zu Woche 24.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufrechterhaltung des HDV-RNA-Ansprechens bis 24 Wochen nach der Behandlung (von Woche 24 bis Woche 48) • Kombiniertes Behandlungsansprechen, definiert als HDV-RNA-Ansprechen (HDV-RNA-Negativierung oder Verringerung $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL) und normale ALT zu Behandlungswoche 24 und Woche 48 • Veränderung der ALT-Werte zu Woche 24 und Woche 48 gegenüber Baseline • Abwesenheit von Fibroseprogression basierend auf transienter Elastometrie (Fibroscan) zu Woche 24 gegenüber Baseline (Deutschland-spezifisches Protokoll) • Veränderungen (Abwesenheit oder Zunahme) von Fibrosemarkern: Serum-Alpha-2-Makroglobulin zu Woche 24 und Woche 48 gegenüber Baseline • Veränderung des Hepatitis-B-Oberflächenantigens (HBsAg) (definiert als Verringerung des HBsAg-Spiegels, Verschwinden von HBsAg und HBsAg-Serokonversion zu anti-HBsAg) zu Woche 24 und Woche 48 gegenüber Baseline • Veränderung des Hepatitis-B-Virus (HBV)-DNA-Spiegels zu Woche 24 und Woche 48 gegenüber Baseline • Verbesserung der histologischen Befunde (Verringerung der nekrotischen Entzündung, Abwesenheit von Fibroseprogression, etc.) laut den Leberbiopsieergebnissen der Studie oder Abwesenheit einer Fibroseprogression laut den Befunden der transienten Elastometrie (Fibroscan) zu Woche 24 gegenüber Baseline (Russland-spezifisches Protokoll)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Körperliche Untersuchung • Vitalparameter • 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) • Laborparameter (Hämatologie, Koagulationspanel, Blutchemie, Urinanalyse, Gallensäurespiegel im Blut) • Entwicklung von anti-Bulevirtid-Antikörpern <p>Pharmakokinetische Endpunkte:</p> <p>Plasmakonzentrationen (Hauptstudie):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bulevirtid <p>Plasmakonzentrationen (PK-Substudie) (Russland-spezifisches Protokoll):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bulevirtid • Midazolam und sein Hauptmetabolit 1-Hydroxymidazolam (1-OHMDL) <p>PK-Parameter für Bulevirtid (PK-Substudie) (Russland-spezifisches Protokoll)</p> <p>PK-Parameter für Midazolam und 1-OHMDL (PK-Substudie) (Russland-spezifisches Protokoll)</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p><i>Screening (Visite 01, Tage –112/–28 bis –1)</i></p> <p>Die Screening-Verfahren wurden bis zu 112 Tage vor der ersten Bulevirtid-Dosis durchgeführt, falls der Patient eine Vorbehandlung mit Tenofovir benötigte, oder bis zu 28 Tage vorher für Patienten, die keine Vorbehandlung benötigten.</p> <p>Das Screening umfasste die Untersuchung der Eignung der Patienten anhand der Ein- und Ausschlusskriterien und die Sammlung von Daten zu Demographie, medizinischer Vorgeschichte und initialer Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit für die Studie.</p> <p>Wenn der Patient keine Nukleotid-/Nukleosid-Analoga für mindestens 12 Wochen vor dem Einschluss erhalten hatte, begann der Patient den Tenofovir-Vorbehandlungszeitraum. Wenn der Patient keine Vorbehandlung mit Tenofovir benötigte, wurde der Patient gebeten, innerhalb von 4 Wochen nach dem Screening für die Randomisierungsvisite zur Klinik zurückzukommen.</p> <p><i>Tenofovir-Vorbehandlungszeitraum (Visite 02 bis 04, Tage –84 bis –1)</i></p> <p>Wenn der Patient keine Nukleotid-/Nukleosid-Analoga für mindestens 12 Wochen vor dem Einschluss erhalten hatte, der Teilnahme an der Studie zustimmte und gemäß Ein-/Ausschlusskriterien geeignet war, wurde die Tenofovir-Behandlung initiiert. Der Tenofovir-Vorbehandlungszeitraum umfasste zwei Visiten im</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienzentrum (Visite 02 und Visite 04) und ein Telefonat (Visite 03) und wurde bis zu 84 Tage vor der Randomisierungsvisite durchgeführt.</p> <p>Die Visiten während des Tenofovir-Vorbehandlungszeitraums umfassten die Untersuchung der Compliance, die Dokumentation begleitender Behandlungen und Sicherheitsüberwachung. Der Prüfarzt bewertete die Eignung des Patienten basierend auf den zu Visite 04 erhobenen Daten erneut (nicht mehr als 14 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation). Wenn der Patient alle Einschlusskriterien und kein Ausschlusskriterium erfüllte, wurde die Randomisierungsvisite (Visite 1) festgelegt.</p> <p><i>Randomisierung (Visite 1, Tag 1 ± 2 Tage)</i></p> <p>Die Randomisierung wurde an Tag 1 ± 2 Tage durchgeführt.</p> <p>Die Abläufe umfassten die Bestätigung der Eignung des Patienten entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien und die Wirksamkeits- und Sicherheitserhebungen, die als Baseline für die Sicherheitsüberwachung und die Wirksamkeitsuntersuchung dienten. Der Patient erhielt außerdem Bulevirtid zusammen mit sterilem Wasser, Injektionsspritzen und weiterem Material für die subkutanen Injektionen, Tenofovir-Tabletten und das Patiententagebuch zur Dokumentation der Einnahme der Studienmedikation sowie der unerwünschten Ereignisse (insbesondere Reaktionen an der Injektionsstelle).</p> <p>Nachdem alle geplanten Prozeduren abgeschlossen waren, wurden die Patienten in eine der vier Behandlungsgruppen randomisiert. Die Patienten erhielten ihre erste Dosis der Studienmedikation zur Randomisierungsvisite, aber alle weiteren Dosen wurden von den Patienten selbst verabreicht.</p> <p><i>Behandlungszeitraum (Visite 1 bis 9, Wochen 1 bis 24)</i></p> <p>Der Behandlungszeitraum umfasste 24 Wochen, während denen 9 Visiten im Studienzentrum durchgeführt wurden. Während des Behandlungszeitraums mussten die subkutanen Injektionen von Bulevirtid und die orale Einnahme von Tenofovir alle 24 ± 1 Stunden nach der ersten Dosis erfolgen.</p> <p>Während des Behandlungszeitraums durchgeführte Verfahren umfassten: Blutprobennahme für PK, Untersuchungen der Wirksamkeit und Immunogenität, Sammlung von Blut- und Urinproben für die Untersuchungen der Sicherheit, Zuteilung von Bulevirtid und Tenofovir, Review der Patiententagebücher, Sammlung unerwünschter Ereignisse, Vitalparameter, körperliche Untersuchung, Körpergewicht, EKG, Schwangerschaftstest für Frauen im gebärfähigen Alter, transiente Elastometrie der Leber (Fibroscan), Leberbiopsie (nur Studienzentren in Russland) und Sammlung von Daten zu Begleitmedikationen.</p> <p><i>Follow-up-Zeitraum (Visite FU1 bis FU5, Wochen 25 bis 48)</i></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Dauer des Follow-up-Zeitraums betrug 24 Wochen, während denen fünf Visiten im Studienzentrum durchgeführt wurden. Die Follow-up-Untersuchungen umfassten Blutprobennahme für Messungen der Wirksamkeit und der Immunogenität, Sammlung von Blut- und Urinproben für Sicherheitsmessungen, Vitalparameter, körperliche Untersuchungen, Körpergewicht, Sammlung unerwünschter Ereignisse, EKG, Sammlung von Daten zu Begleitmedikationen, Zuteilung von Tenofovir für den Follow-up-Zeitraum, Auswertung des Patiententagebuchs, Rückgabe genutzter und ungenutzter Tenofovir-Packungen.</p> <p><i>Baseline- und Screening-Untersuchungen</i></p> <p><u>Demografie:</u> Im Screening-Zeitraum wurden Geburtsdatum, Geschlecht und ethnische Gruppe erfasst.</p> <p><u>Medizinische Vorgeschichte:</u> Detaillierte Daten der medizinischen Vorgeschichte, einschließlich aller bestehender sowie nach Meinung des Prüfarztes signifikanten vergangenen Erkrankungen wurden während des Screenings erfasst.</p> <p>Informationen zu vergangenen und gegenwärtigen Pathologien zum Zeitpunkt der Screeningvisite oder solche, die sich zwischen der Unterzeichnung der Einverständniserklärung und dem Beginn der Behandlung entwickelt haben, wurden als „medizinische Vorgeschichte“ im CRF erfasst.</p> <p>Die Verschlimmerung der gegenwärtigen Krankheit oder jede ungünstige Veränderung des Gesundheitszustands des Patienten nach Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation, die vom Prüfarzt als klinisch signifikant angesehen wurde, sollte als unerwünschtes Ereignis erfasst werden.</p> <p><u>Vorherige und begleitende Behandlungen:</u> Informationen zu Behandlungen von Grunderkrankungen und anderen Komorbiditäten einschließlich medikamentöser und nicht-medikamentöser Behandlungen (der letzten sechs Monate) wurden zum Screening im CRF dokumentiert. Begleitende Behandlungen, die nach dem Einschluss in die Studie begonnen, wurden zu jeder Visite ebenfalls im CRF erfasst.</p> <p>Weitere Baseline- und Screening-Untersuchungen: Körpergewicht und -größe, Abdominaler Ultraschall, Schwangerschaftstest im Urin, Drogenscreening im Urin, Alkoholatemtest, Alpha-Fetoproteintest im Blut, serologischer Assay.</p> <p><i>Wirksamkeitsuntersuchungen</i></p> <p><u>Virologische Parameter:</u> Folgende virologische Parameter wurden untersucht: HDV-RNA mittels quantitativer PCR (Screening, Tag 1, Woche 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 25, 26, 28, 36, 48), HBsAg-Spiegel mittels ELISA (Tag 1, Woche 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 36, 48), HBV-DNA mittels quantitativer PCR (Tag 1, Woche 12, 24, 36, 48). Alle Proben wurden bei -20°C gelagert und an ein zentrales Labor</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gesendet. Am Studienende wurde eine Bestimmung von anti-HBsAg-Antikörpern in einem zentralen virologischen Labor in dem entsprechenden archivierten Proben (für die HBsAg-Bestimmung) für Patienten mit negativem Ergebnis der Quantifizierung von HBsAg in Woche 24 und 48 durchgeführt.</p> <p><u>Transiente Elastometrie der Leber (Fibroscan):</u> Zur Untersuchung der Fibrose wurde eine transiente Elastometrie der Leber (Fibroscan) während des Screenings und am Ende des Behandlungszeitraums (Woche 24) durchgeführt.</p> <p><u>Leberbiopsie (Russland-spezifisches Protokoll):</u> Die Leberbiopsie wurde während der Screeningvisite und am Ende des Behandlungszeitraums (Woche 24) bei in russische Studienzentren eingeschlossenen Patienten durchgeführt, um den Grad der Fibrose und die nekrotische Entzündung zu bestimmen. Es wurde eine immunhistochemische Analyse der HDAg-positiven Zellen durchgeführt. Ein Teil des Biopsiematerials wurde für die Bestimmung der intrahepatischen viralen und Wirtsparameter eingefroren. Die Verwendung von Erhaltungsmedikation (z. B. zur Stimulation des Thrombozytenwachstums) war nicht erlaubt. Der untersuchende Prüfarzt konnte entscheiden, die Leberbiopsie durch eine transiente Elastometrie (Fibroscan) zu ersetzen.</p> <p><u>Fibrosemarker im Serum:</u> Der Serum-Fibrosemarker Alpha-2-Makroglobulin wurde zur Baseline (Randomisierungsvisite an Tag 1), am Ende der Behandlung (Woche 24) und am Ende des Follow-up-Zeitraums (Woche 48) in einem lokalen Labor des Studienzentrums mittels ELISA bestimmt.</p> <p>Weitere Wirksamkeitsuntersuchungen: HBV- und HDV-Genotypisierung, Resistenz-Assay, Bestimmung von NTCP-Polymorphismen.</p> <p><i>Sicherheitsuntersuchungen</i></p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden von der ersten Dosis der Studienmedikation (Randomisierungsvisite an Tag 1) bis zur letzten Visite des Follow-up-Zeitraums (Visite FU5, Woche 48) gesammelt. Alle unerwünschten medizinischen Ereignisse, die vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation auftraten, wurden als medizinische Vorgeschichte erfasst.</p> <p>Alle Patienten mit unerwünschten Ereignissen (unabhängig davon, ob sie durch die Studienmedikation bedingt waren oder nicht) wurden vom verantwortlichen Prüfarzt nachbeobachtet, um das Ergebnis zu berichten. Der klinische Verlauf der unerwünschten Ereignisse wurde so lange verfolgt, bis sie behoben oder stabilisiert waren.</p> <p>Weitere Sicherheitsuntersuchungen: Körperliche Untersuchung, Vitalparameter, 12-Kanal-EKG, Laboruntersuchungen, Bestimmung der Immunogenität.</p> <p><u>Patiententagebuch:</u> Vor Beginn der Behandlung erhielt jeder Patient ein Patiententagebuch, um darin Informationen zur Verabreichung der Studienmedikation und unerwünschten Ereignissen zu dokumentieren. Das Tagebuch erhielt außerdem Anweisungen zur</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Vorbereitung und Verabreichung von Bulevirtid und Anweisungen zur Tenofovir-Einnahme.</p> <p>Patienten, die an der Tenofovir-Vorbehandlung teilnahmen, wurden in diesem Zeitraum zusätzlichen Untersuchungen unterzogen.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die vorherige klinische Studie der Phase 1b/2a (MYR 201, siehe oben) in Patienten mit CHD zeigte Wirksamkeit in der Monotherapiegruppe in 57 % der Patienten nach 24 Behandlungswochen, mit einer Untergrenze des Konfidenzintervalls von etwa 37 %.</p> <p>Es wird angenommen, dass eine spontane Verringerung des HDV-RNA-Spiegels um $2 \log_{10}$ IU/mL in nicht mehr als 3 % der Fälle auftritt (In Abwesenheit einer Behandlung und unter Therapie mit für Hepatitis-B zugelassenen Nucleosid-/Nucleotid-Analoga wurde in Patienten mit CHD kein Ansprechen beobachtet; z. B. zeigte die Studie HIDIT-1 in 90 Patienten mit CHD keine Wirkung auf HDV-RNA mit Adefovir-Monotherapie, einem Nucleotid-Analogen).</p> <p>Unter Verwendung eines zweiseitigen Tests mit einer Power von 80 %, einem Signifikanzlevel von $\alpha = 0.053 \approx 0.0167$ (mit Verwendung der Bonferroni-Korrektur zur Adjustierung für multiple Tests; die drei aktiven Behandlungsgruppen werden einzeln gegen die Kontrollgruppe getestet), und einer Überlegenheitsgrenze (Testgrenze) von 5 % reicht eine Stichprobengröße von 28 Patienten pro Gruppe aus, um eine 34-%-ige Verbesserung des Ansprechens im Vergleich zur Kontrollgruppe zu detektieren, unter der Annahme einer Ansprechrate von 3 % für die Kontrollgruppe.</p> <p>Die Stichprobengröße für jede Behandlungsgruppe wurde mit folgender Gleichung berechnet:</p> $n = \frac{(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2}{(p_1 - p_0 - \delta)^2} (p_1(1 - p_1) + p_0(1 - p_0))$ <p>wobei z_x der Wert der Quantilfunktion der Normalverteilung ist, α der Typ-I-Fehler, β der Typ-II-Fehler ($1 - \beta$ ist die Power), p_1 und p_0 entsprechend die Ansprechraten in den Testgruppen und der Kontrollgruppe und δ die Überlegenheitsgrenze (klinisch signifikanter Unterschied in Anteilen).</p> <p>Unter Annahme einer Abbruchrate von 5 % wird eine Gesamtzahl von 30 Patienten pro Behandlungsgruppe benötigt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Eine Zwischenanalyse der Sicherheit wurde durchgeführt, als zehn Patienten jeder Gruppe 28 Behandlungstage abgeschlossen hatten. Basierend auf den Ergebnissen der Analyse wurde entschieden, dass auch in den deutschen Zentren zirrhotische Patienten eingeschlossen werden konnten.</p> <p>Als alle randomisierten Patienten den 24-wöchigen Behandlungszeitraum abgeschlossen hatten, wurde eine Zwischenanalyse der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Wirksamkeit und Sicherheit durchgeführt und in einem Studienzwisehenreport dokumentiert.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels eines interaktiven Webdialogsystems (IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1:1 mittels IWRS in vier Behandlungsgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe A: Bulevirtid 2 mg/Tag subkutan für 24 Wochen + Tenofovir, mit einem zusätzlichen 24-wöchigen Follow-up-Zeitraum mit Tenofovir-Behandlung • Gruppe B: Bulevirtid 5 mg/Tag subkutan für 24 Wochen + Tenofovir, mit einem zusätzlichen 24-wöchigen Follow-up-Zeitraum mit Tenofovir-Behandlung • Gruppe C: Bulevirtid 10 mg/Tag subkutan für 24 Wochen + Tenofovir, mit einem zusätzlichen 24-wöchigen Follow-up-Zeitraum mit Tenofovir-Behandlung • Gruppe D: Behandlung mit BSC + Tenofovir für 48 Wochen <p>Die Randomisierung war nach Land (Russland/Deutschland), unterzeichnetem Einverständnis zur PK-Substudie und der Anwesenheit einer Leberzirrhose stratifiziert.</p> <p>Die initiale Randomisierungsliste basierend auf dem klinischen Studienprotokoll Version 4.0 war unter Verwendung permutierter Blockrandomisierung generiert worden. Nach der Anwendung der Version 5.0 des klinischen Studienprotokolls, die eine PK-Substudie einführte, wurden eine zweite Randomisierungsliste und die Randomisierungsliste für Russland überlagert.</p> <p>25 Patienten, die ihr Einverständnis zur Teilnahme an der PK-Substudie gaben, wurde während der Vorbehandlung Midazolam verabreicht und sie wurden anschließend mit dem IWRS in eine der Bulevirtid-Behandlungsgruppen (Gruppen A – C) im Verhältnis 1:1:1 randomisiert. Patienten, die ihr Einverständnis für die PK-Substudie nicht gaben, wurden in die Gruppen A – D bis zum Gesamtverhältnis in der Studie von 1:1:1:1 randomisiert. Diese Randomisierung erfolgte ohne die Verwendung permutierter Blöcke.</p> <p>Um die Rekrutierung in die PK-Substudie zu erhöhen, wurden Randomisierungsnummern, die mit der Teilnahme an der PK-Substudie verbunden waren, vorrangig in der finalen Phase der Studie zugeordnet, dabei wurde die Reihenfolge der Randomisierungsnummern umgangen.</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob	Es handelt sich um eine offene Studie. Es erfolgte keine Geheimhaltung der Behandlungsfolge.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Patienten wurden vom Studienpersonal im jeweiligen Zentrum anhand der Ein-/Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen. Die Randomisierung erfolgte per IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine offene Studie, in der weder die Patienten noch die Prüfarzte gegenüber der zugeteilten Behandlung verblindet waren.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienarme A, B und C (Bulevirtid + Tenofovir) unterscheiden sich in der Bulevirtid-Dosis (2, 5 oder 10 mg/Tag subkutan); in Studienarm D wurde Bulevirtid nicht eingesetzt. Bezüglich der Tenofovir-Anwendung bestehen keine Unterschiede zwischen den Studienarmen (A – D).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Kontinuierliche Daten wurden mittels deskriptiver Statistik mit folgenden Parametern zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Patienten mit auswertbaren Beobachtungen und fehlenden Beobachtungen • Arithmetisches Mittel und Standardabweichung • Konfidenzintervall (KI) für den Mittelwert • Median • Erstes und drittes Quartil • Minimum und Maximum <p>Kategorischen Daten wurden mittels absoluter Häufigkeit und Prozentsätze und exaktem Clopper-Pearson-KI für Binomialverteilungen dargestellt. Wenn nicht anders angegeben, war der Nenner für die Prozentberechnungen die Anzahl der Patienten in dem angewendeten Analyseset, einschließlich Patienten mit fehlenden Daten. Bei Variablen mit fehlenden Daten wurden die Zahl und der Prozentsatz der Patienten mit fehlenden Werten angegeben.</p> <p>Die Signifikanztests dieser Studie waren zweiseitig und wurden mit einem Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt, wenn nicht anders angegeben. Bei der Darstellung der Ergebnisse der Signifikanztests wurden p-Werte angegeben.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Alle Konfidenzintervalle sind zweiseitig mit einem nominalen Konfidenzniveau von 95 %, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>Baseline</p> <p>Wenn nicht anders angegeben, war der Baseline-Wert eines Parameters für die Bulevirtid-Behandlungsgruppen definiert als letzter vorhandener Wert vor der ersten Dosis der Studienbehandlung. Für Gruppe D (BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir) war der Baseline-Wert eines Parameters definiert als der letzte vorhandene Wert vor oder zum Datum der Randomisierung.</p> <p>Für die Einteilung der medizinischen Vorgeschichte und der begleitenden Medikationen als vorherig/begleitend wurde das Datum der ersten Bulevirtid-Behandlung (Gruppen A – C) oder das Datum der Randomisierung (Gruppe D) als Baseline betrachtet.</p> <p>Zeiträume wurden auf das Datum der Randomisierung (Tag 1) bezogen.</p> <p>Datenanalysesets</p> <p>Folgende Datenanalysesets wurden in der Studie verwendet:</p> <p>Modifiziertes Intention-To-Treat (mITT) -Analyseset, definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>Per-Protocol-Analyseset (PPAS), definiert als Subset der Patienten im mITT-Analyseset, die den 24-wöchigen Behandlungszeitraum mit Wirksamkeitsergebnissen zu Woche 24 beendet haben und für die keine schweren Protokollverletzungen berichtet wurden. Bei der Festlegung, ob ein Patient auswertbare Daten für den primären Wirksamkeitseindpunkt hatte, wurden die HDV-RNA-Untersuchungen von Woche 24 bis Tag 166 – 185, unter Berücksichtigung von Visitenfenstern von ± 2 bzw. ± 3 Tagen für die Visiten 9 und FU2, als gültig berücksichtigt.</p> <p>Die Entscheidung darüber, welche schweren Protokollverletzungen einen Patienten von dem Einschluss in das PPAS disqualifizierten, wurde vom Sponsor vor der finalen Analyse getroffen. Fälle, in denen Patienten während der Studie regulär verschriebenes Tenofovir anstelle des Tenofovir der Studie einnahmen, wurden nicht als Grund für einen Ausschluss aus dem PPAS angesehen. Alle anderen in der Zwischenanalyse verwendeten Gründe wurden weiterhin beim Ausschluss aus dem PPAS in der finalen Analyse berücksichtigt.</p> <p>Sicherheitsanalyseset, definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>Pharmakokinetik-Konzentration-Analyseset (PKCAS), definiert als Subset aller Patienten des Sicherheitsanalysesets, für die mindestens eine gemessene Konzentration vorhanden war.</p> <p>Pharmakokinetik-Analyseset (PKAS), definiert als Subset aller Patienten des PKCAS, die in die PK-Substudie eingeschlossen wurden, mindestens einen ermittelten PK-Parameter und keine für die PK-Auswertung relevanten schweren Protokollverletzungen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>aufwiesen.</p> <p>Alle Analysen der Wirksamkeitsendpunkte wurden sowohl mit dem mITT-Analyseset (Hauptanalyse) als auch mit dem PPAS (unterstützende Analyse) durchgeführt. Alle Auswertungen der Sicherheitsdaten erfolgten mit dem Sicherheitsanalyseset.</p> <p>Bewertung des primären Wirksamkeitsendpunktes HDV-RNA-Ansprechen: Für jede der drei Bulevirtid-Behandlungsgruppen wurde die Nullhypothese keines klinisch signifikanten Unterschieds im Anteil der Responder im Vergleich zur Kontrollgruppe (Tenofovir) zu Woche 24 mit dem einseitigen Wald-Test auf Überlegenheit getestet, bei einem einseitigen Gesamtsignifikanzniveau von 0,05, adjustiert für multiples Testen nach Bonferroni-Holm, wobei die Überlegenheitsgrenze auf 5% gesetzt war.</p> <p>Als unterstützende Analyse wurde der exakte Fisher-Test verwendet. Für jede der drei Bulevirtid-Behandlungsgruppen wurden in Woche 24 separate Tests gegen die Kontrollgruppe durchgeführt.</p> <p>Bewertung der sekundären Wirksamkeitsendpunkte <u>Veränderung der HDV-RNA-Spiegel gegenüber Baseline</u> Die Veränderung der HDV-RNA-Spiegel gegenüber Baseline wurde mittels van-Elteren-Tests analysiert. Zweiseitige, Stratifizierungsfaktor-adjustierte Tests wurden verwendet, um separate paarweise Vergleiche der Bulevirtid-Behandlungsgruppen mit der Kontrollgruppe zu Woche 24 und Woche 48 gegenüber Baseline durchzuführen.</p> <p><u>Aufrechterhalten des HDV-RNA-Ansprechens</u> Der exakte Test nach Fisher wurde verwendet, um die Null-Hypothese keiner Unterschiede in den Anteilen der Patienten mit HDV-RNA-Ansprechen sowohl in Woche 24 als auch in Woche 48 gegen eine zweiseitige Alternativhypothese zu testen. Für jede der drei Bulevirtid-Behandlungsgruppen wurden getrennte Tests gegen die Kontrollgruppe durchgeführt. Der kombinierte exakte Test nach Fisher wurde verwendet, um die Nullhypothese keiner Unterschiede in den Anteilen gegen eine zweiseitige Alternativhypothese zu testen. Für jede der drei Bulevirtid-Behandlungsgruppen wurden separate Tests gegen die Kontrollgruppe durchgeführt, für Woche 24 und Woche 48. Diese Analyse und die Präsentation der deskriptiven Statistiken wurde für die Subgruppen von Patienten mit normalen/abnormalen ALT-Baseline-Werten wiederholt.</p> <p><u>Veränderung der ALT-Werte gegenüber Baseline</u> Die Veränderung der ALT-Werte zu Woche 24 und Woche 48 gegenüber Baseline wurde mittels van-Elteren-Tests analysiert. Der exakte Test nach Fisher wurde verwendet, um die Nullhypothese keiner Anteilsunterschiede (von Patienten mit normalen ALT-Werten) gegen eine zweiseitige Alternativhypothese zu testen. Für</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>jede der drei Bulevirtid-Behandlungsgruppen wurden getrennte Tests gegen die Kontrollgruppe durchgeführt, für die Wochen 24 und 48.</p> <p><u>Veränderung von Fibrosemarkern</u></p> <p>Die Veränderung des Fibrosemarkers (Alpha-2-Makroglobulin) zu Woche 24 und Woche 48 gegenüber Baseline wurde mittels van-Elteren-Tests analysiert.</p> <p><u>Veränderung des HBsAg</u></p> <p>Die Veränderung des HBsAg zu Woche 24 und Woche 48 gegenüber Baseline wurde mittels van-Elteren-Tests analysiert. Der exakte Test nach Fisher wurde verwendet, um die Nullhypothese keiner Anteilsunterschiede (von Patienten mit einer Abnahme um mindestens 1 auf der log-10-Skala oder Negativierung [Wert ist Null]) gegen eine zweiseitige Alternativhypothese zu testen. Für jede der drei Bulevirtid-Behandlungsgruppen wurden getrennte Tests gegen die Kontrollgruppe durchgeführt, für die Wochen 24 und 48.</p> <p><u>Verbesserung der histologischen Befunde oder Abwesenheit einer Fibroseprogression</u></p> <p>Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit einer Verbesserung (Abnahme) oder Verschlechterung (Zunahme) um mindestens 1 Punkt werden für die histologischen Parameter dargestellt.</p> <p>Es werden zusammenfassende Statistiken zur Lebersteifigkeit (gemessen in kPa mittels transienter Elastometrie) für Baseline und Woche 24, sowie für die Veränderung gegenüber Baseline dargestellt. Zusätzlich werden die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten ohne Progression der Fibrose (keine Zunahme der Lebersteifigkeit) und mit Progression insgesamt und nach Basiswertkategorien (< 12, 12 – 20 und > 20) dargestellt.</p> <p><u>Andere Wirksamkeitsendpunkte</u></p> <p>HBV- und HDV-Genotypisierung sowie Daten des Resistenztests werden deskriptiv pro Visite dargestellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die folgenden Subgruppen waren für die Analyse definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Zirrhose zur Baseline. • Patienten ohne Zirrhose zur Baseline. • Patienten mit normalen ALT-Spiegeln zur Baseline. • Patienten mit abnormalen ALT-Spiegeln zur Baseline. • Patienten, die mindestens eine Follow-up-Visite besuchten. • Patienten, die zum Screening HBeAg-positiv getestet wurden.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Insgesamt wurden für die Studie 171 Patienten gescreent und 120 randomisiert (28 Patienten zu Bulevirtid 2 mg/Tag, 32 Patienten zu Bulevirtid 5 mg/Tag, 30 Patienten zu Bulevirtid 10 mg/Tag und 30 Patienten zu Tenofovir alleine). Alle Patienten außer zwei Patienten der Gruppe mit Tenofovir alleine wurden mit Studienmedikation behandelt.</p> <p>Siehe Flow-Chart.</p>
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede	Arm A: Bulevirtid 2 mg/Tag + Tenofovir

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) n = 28 b) n = 28 (mindestens eine Dosis), n = 28 (vollständige Behandlung) c) n = 28 Arm B: Bulevirtid 5 mg/Tag + Tenofovir a) n = 32 b) n = 32 (mindestens eine Dosis), n = 30 (vollständige Behandlung) c) n = 32 Arm C: Bulevirtid 10 mg/Tag + Tenofovir a) n = 30 b) n = 30 (mindestens eine Dosis), n = 29 (vollständige Behandlung) c) n = 30 Arm D: BSC + Tenofovir a) n = 30 b) n = 28 (mindestens eine Dosis), n = 25 (vollständige Behandlung) c) n = 28
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Arm A:</u> Kein Studienabbruch. <u>Arm B:</u> Ein Patient brach die Studie auf eigenen Wunsch ab, ein Patient war Lost-to-Follow-up und ein Patient brach wegen eines unerwünschten Ereignisses ab. <u>Arm C:</u> Zwei Patienten brachen die Studie auf eigenen Wunsch ab. <u>Arm D:</u> Ein Patient brach die Studie aufgrund von Krankheitsprogression ab, ein Patient brach die Studie auf eigenen Wunsch ab und ein Patient brach wegen eines unerwünschten Ereignisses ab.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erste Visite des ersten Patienten: 26.02.2016 Letzte Visite des letzten Patienten: 31.01.2018
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
1-OHMDL: 1-Hydroxymidazolam; ALT: Alanin-Aminotransferase; AUC: Fläche unter der Kurve; CHD: Chronische Hepatitis Delta; CRF: Case Report Form (Prüfbogen); CSR: Klinischer Studienbericht; CTFG: Clinical Trials Facilitation and Coordination Group; CYP3A: Cytochrom P450, Familie 3, Unterfamilie A; DNA: Desoxyribonukleinsäure; EKG: Elektrokardiogramm; ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; GCP: Gute klinische Praxis; HBeAg: Hepatitis-B-Virus-e-Antigen (löslicher/extrahierbarer Teil des Kernantigens des Hepatitis-B-Virus); HBsAg: Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HDaG: Hepatitis-Delta-Antigen; HDV: Hepatitis-Delta-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; IWRS: Interaktives Web Response System; KI: Konfidenzintervall; NTCP: Na ⁺ -Taurocholat-kotransportierendes Polypeptid; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PK: Pharmakokinetik; PKAS: Pharmakokinetisches Analyseset; PKCAS: Pharmakokinetik-Konzentration-Analyseset; PPA: Per-Protocol-Analyseset; RNA: Ribonukleinsäure; SAP: Statistischer Analyseplan; SOP: Standard Operating Procedures (Standardvorgehensweise); ULN: Obergrenze für die		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Normalwerte		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

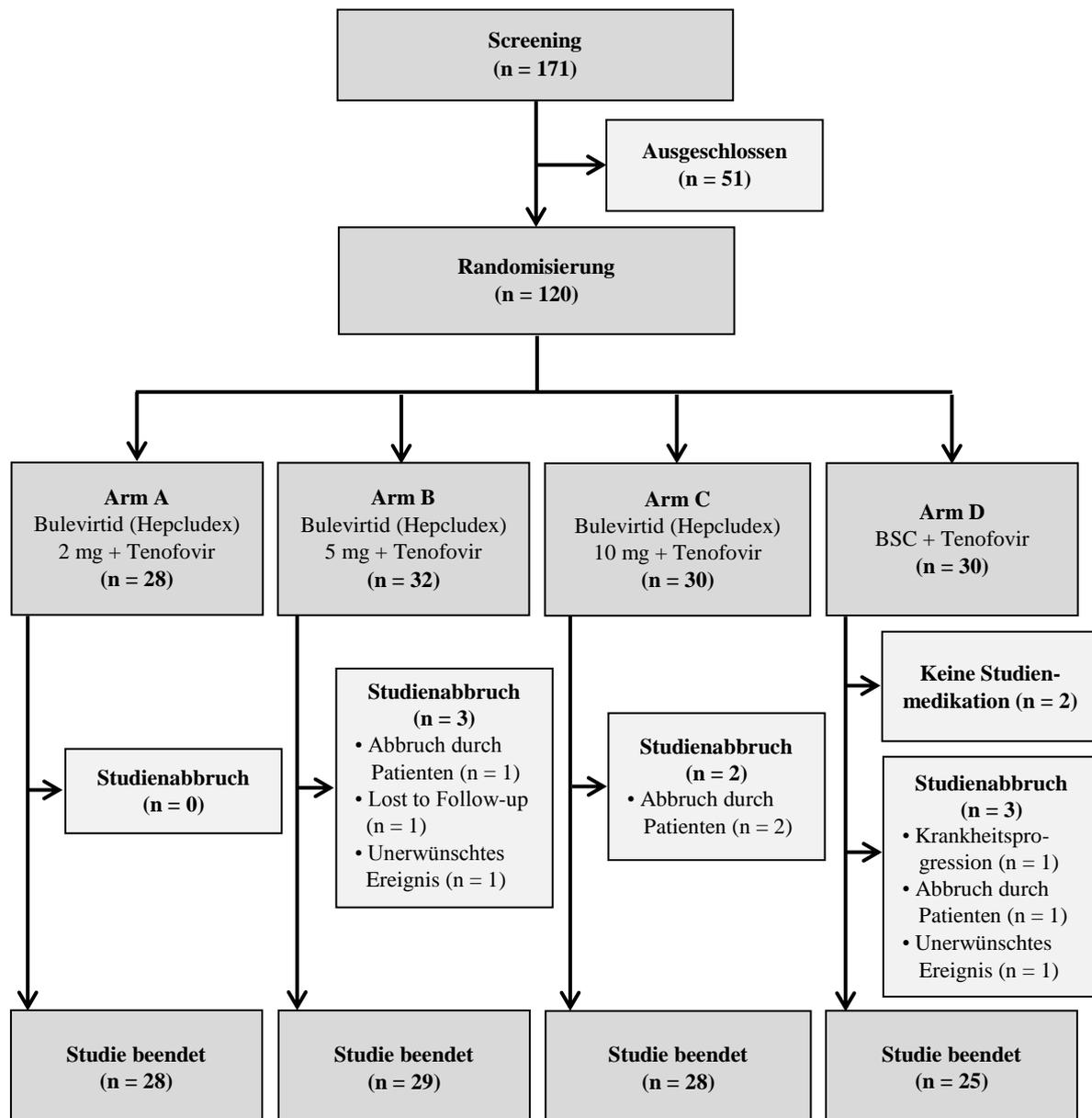


Abbildung 4-14: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie MYR 202

Tabelle 4-113 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MYR 203

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie MYR 203 ist eine offene, randomisierte, vergleichende, multizentrische Parallelarm-Studie der Phase 2 bei Patienten mit chronischer Hepatitis D.</p> <p>Primäres Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit von Bulevirtid mit und ohne HBV-Begleittherapie pegyliertem Interferon-alfa-2a (PegIFNα) oder mit Tenofovir im Vergleich zu Best Supportive Care mit HBV-Begleittherapie PegIFNα basierend auf dem Erreichen der nicht detektierbaren Viruslast am Ende des Follow-up-Zeitraums sechs Monate (24 Wochen) nach Behandlungsende.</p> <p>Weitere Studienziele waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - die Untersuchung der Wirksamkeit von Bulevirtid mit und ohne HBV-Begleittherapie PegIFNα oder mit Tenofovir im Vergleich zu Best Supportive Care mit HBV-Begleittherapie PegIFNα basierend auf den sekundären Wirksamkeitsendpunkten - die Untersuchung der Sicherheit von Bulevirtid mit und ohne HBV-Begleittherapie PegIFNα oder mit Tenofovir im Vergleich zu Best Supportive Care mit HBV-Begleittherapie PegIFNα - die Untersuchung der Pharmakokinetik (PK) von Bulevirtid mit und ohne HBV-Begleittherapie PegIFNα oder mit Tenofovir im Vergleich zu Best Supportive Care mit HBV-Begleittherapie PegIFNα - die Untersuchung der Immunogenität von Bulevirtid.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Offene, randomisierte, vergleichende, multizentrische Parallelgruppenstudie der Phase 2 bei männlichen und weiblichen Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren mit chronischer Hepatitis Delta (ICD-10: B 18.0).</p> <p>Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bulevirtid bei Verabreichung mit und ohne HBV-Begleittherapie PegIFNα oder mit Tenofovir. Zusätzliche Untersuchung der Immunogenität und PK bei Verabreichung mit und ohne HBV-Begleittherapie PegIFNα oder mit Tenofovir.</p> <p>Die Studie wurde in zwei Phasen durchgeführt. Die erste Phase umfasst die Gruppen A – D, die zweite Phase die Gruppen E – F.</p> <p>Geeignete Patienten wurden in gleicher Anzahl folgenden Behandlungsgruppen zugeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe A (n = 15): BSC mit PegIFNα (180 μg) • Gruppe B (n = 15): Bulevirtid (2 mg) mit PegIFNα (180 μg) • Gruppe C (n = 15): Bulevirtid (5 mg) mit PegIFNα (180 μg) • Gruppe D (n = 15): Bulevirtid (2 mg) ohne PegIFNα • Gruppe E (n = 15): Bulevirtid (10 mg: 10 mg einmal täglich) mit PegIFNα (180 μg)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Gruppe F (n = 15): Bulevirtid (10 mg; 5 mg zweimal täglich) + Tenofovir <p>Für die Gruppen A – D (erste Phase) und die Gruppen E – F (zweite Phase) wurden separate Randomisierungslisten erstellt.</p> <p>Die Studie begann mit der Randomisierung in die Gruppen A – C, da Gruppe D nicht verfügbar war. Gruppe D wurde der Studie mit der Protokolländerung Version 2.0 hinzugefügt und der Einschluss in Gruppe D (gemeinsam mit den Gruppen A – C) begann nach Beginn der Studie und Genehmigung der Protokolländerung.</p> <p>Alle Gruppen erhielten die zugeordnete Studienmedikation für 48 Wochen, an die sich ein Follow-up-Zeitraum von 24 Wochen zur Beurteilung der Dauer des viralen Ansprechens anschloss. Patienten der Gruppe F erhielten Tenofovir auch während des Follow-up-Zeitraums.</p> <p>Die Gruppen A – D haben die Studie abgeschlossen, während die Gruppen E und F noch laufen.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Änderungen der Studiendurchführung</p> <p><u>Protokolländerung 1</u> (08.09.2016 – 30.09.2017, je nach Studienzentrum)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsgruppe D hinzugefügt • Aktualisierung von Studienzweck und -zielen • Aktualisierung der Begründung der Stichprobengröße • Leberbiopsie zum Screening und zu Woche 48 hinzugefügt; Ausschlusskriterien entsprechend aktualisiert • Blutprobenanzahl für die HBV-DNA-Quantifizierung verringert <p>Begründung: Der neue Arm D (n = 15) mit Bulevirtid 2 mg für 48 Wochen wurde zu der Liste der Behandlungsgruppen hinzugefügt.</p> <p><u>Protokolländerung 2</u> (02.11.2017 – 30.11.2017, je nach Studienzentrum)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt „Wirksamkeitskriterien“ in der Zusammenfassung und Abschnitt „Wirksamkeitsanalyse“ aktualisiert. • Abschnitt „Ausschlusskriterien“ Punkt #19 komplett aktualisiert • Klarstellung, dass anti-HBsAg-Antikörpertests in den lokalen Laboren zum Screening durchzuführen sind. • Informationen bezüglich anti-HBsAg-Antikörpertest zu Woche 48 und 72 aktualisiert • Änderung des Abschnitts „Ziele und Endpunkte der Studie“ • Randomisierung wurde für an der PK-Substudie teilnehmende Patienten und andere Patienten unterschiedlich durchgeführt • Zulässige Zeit für Wiederholung der Leberbiopsie wurde zu ± 7 Tage vom Datum der Visite zu Behandlungsende geändert. • Aktualisierung der beim Auslassen der Dosis der Studienmedikation Bulevirtid zu ergreifenden Maßnahmen • Abschnitt „Leberbiopsie“ aktualisiert • Zwei Absätze vom Abschnitt „Untersuchung der Sicherheit“ entfernt • Messung der folgenden Parameter wurde entfernt: Herzfrequenz; PR-, PQ-, OT-Intervalle; QRS-Komplex; korrigiertes OT-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Intervall (QTc)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung der Definitionen unerwünschter Ereignisse • Für die Aufzeichnung einer Schwangerschaft bei Patientinnen und Partnerinnen von männlichen Patienten sollte ein separates schriftliches Einverständnis der Patientin und des Partners vorliegen. <p>Begründung: Aktualisierungen durchgeführt, um mögliche Fehler und Missverständnisse zu vermeiden. Klarstellungen.</p> <p><u>Protokolländerung 3</u></p> <p>(23.03.2018 – 08.04.2018, je nach Studienzentrum)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der gescreenten Patienten um zehn Patienten erhöht; Anzahl randomisierter Patienten um 30 Patienten erhöht • Hinzufügen von zwei neuen Behandlungsgruppen: <ul style="list-style-type: none"> - Arm E (n = 15): Bulevirtid 10 mg (10 mg einmal täglich) mit HBV-Begleittherapie PegIFNα 180 μg während 48 Wochen - Arm F (n = 15): Bulevirtid 10 mg (5 mg zweimal täglich) mit HBV-Begleittherapie Tenofovir während 48 Wochen. • Beschreibung der PK-Substudie für Arm F hinzugefügt. • Abschnitte zur Randomisierung und zum Screening-Zeitraum aktualisiert <p>Begründung: Entscheidung, 30 zusätzliche Patienten in zwei neue Behandlungsgruppen zu rekrutieren. Klarstellungen. Neue Ergebnisse verfügbar.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt „Verabreichungsweg, Dosierung, Dosierungsregime“ aktualisiert. Neuer Abschnitt zu Tenofovir hinzugefügt. <p>Begründung: Korrektur der Anforderungen an die Compliance mit Intervallen zwischen Injektionen. Neue Behandlung hinzugefügt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationen zur Behandlung der zu Grunde liegenden Erkrankung sollten über einen Zeitraum von sechs vorherigen Monaten dokumentiert werden. <p>Begründung: Klarstellung der Grunderkrankung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierungen in den Abschnitten zur Wirksamkeitsuntersuchung und zu statistischen Überlegungen Statistik <p>Begründung: Klarstellungen. Zu Vermeidung fehlender Daten der Biopsie, da der Eingriff im Falle von PegIFNα-bedingten unerwünschten Ereignissen nicht durchgeführt wird.</p> <p><u>Protokolländerung 4</u></p> <p>(27.07.2018 – 11.10.2018, je nach Studienzentrum)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geplante Anzahl der Patienten für das Screening von 110 auf 123 erhöht. • 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.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt „Screening-Zeitraum“ aktualisiert. • Abschnitt „Behandlungszeitraum“ aktualisiert: Beschreibung der zu Visite 1/Woche 0/Tag 1 des Behandlungszeitraums durchgeführten Prozeduren aktualisiert. Urinanalyse wird in einem Zentrallabor aktualisiert. Angabe „Zentrallabor“ aus den Beschreibungen der HDV-DNA- und HBsAg-Tests entfernt. Prozeduren zu den Tagen 2 und 15 für an der PK-Substudie teilnehmenden Patienten werden im Krankenhaus durchgeführt (Tagesaufenthalt oder 24 Stunden). • Abschnitt „Regeln zur Selbstverabreichung von Tenofovir“ aktualisiert. • Abschnitt „Serologischer Assay“ aktualisiert: anti-HBeAg-Antikörpertest hinzugefügt. <p>Begründung: Korrektur zur Vermeidung möglicher Fehler und Missverständnissen. Klarstellungen.</p> <p><u>Protokolländerung 5</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationen bezüglich der Zwischendatenanalyse aktualisiert. • Informationen bezüglich eines neuen Herstellers von Bulevirtid hinzugefügt. • Text zu „Nicht zulässige begleitende Behandlungen“ aktualisiert: <ul style="list-style-type: none"> - Zur Behandlung von Erkältung bestimmte Medikamente als „Andere antiretrovirale Therapie“ erlaubt - Zur Behandlung von Erkältung bestimmte Medikamente erlaubt und Hämatopoese-stimulierende Wirkstoffe nur während Interferontherapie als „Andere immunmodulatorische Behandlung“ erlaubt <p>Begründung: Korrektur zur Vermeidung möglicher Fehler und Missverständnissen. Klarstellungen.</p> <p>Änderungen der geplanten Analysen</p> <p><u>Protokolländerung 1</u> (22.05.2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Umgang mit fehlenden Daten und nicht quantifizierbaren Werten bezüglich des Umgangs mit Werten unter der Nachweisgrenze geändert. <p>Begründung: Vorgehen beim Umgang mit fehlenden Daten in Übereinstimmung mit einer weiteren laufenden Studie des Sponsors.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sekundäre Wirksamkeitsvariablen; Anteile: <p>Text angepasst, um die sekundäre Variable HBsAg-Ansprechen (HBsAg-Negativierung oder Verringerung um $> 1 \log_{10}$ IU/mL) zu den Wochen 24, 48 und 72 einzuschließen. Analyse dieser Variable wird auf die gleiche Weise wie für die anderen Variablen des Abschnitts durchgeführt.</p> <p>Begründung: Klarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biopsieergebnisse: Molekulare Analyse und Genexpressionsparameter zur Liste der Parameter hinzugefügt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Begründung: Zusätzliche Parameter hinzugefügt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Labor: Fehlende Daten werden wie zuvor beschrieben gehandhabt. Zusammenfassende Statistik wird für hämatologische Parameter pro Visite dargestellt. <p>Begründung: Vorgehen beim Umgang mit fehlenden Daten in Übereinstimmung mit einer weiteren laufenden Studie des Sponsors. Klarstellung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • HDV-RNA-Ansprechen: Werte unter der Nachweisgrenze werden als Nullwerte imputiert. Deshalb ist HDV-Negativierung als HDV-RNA-Spiegel von Null oder unter der Nachweisgrenze definiert. <p>Begründung: Klarstellung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Bulevirtid und Peginterferon alfa-2a (Abschnitt 8.5.1 des SAP, Version 2.0): Korrektur, wie die Compliance mit der Bulevirtid- und der PegIFNα-Behandlung (in %) berechnet wird. <p>Begründung: Klarstellung.</p> <p><u>Auf dem Datenreview-Meeting beschlossene Änderung des Analysesets</u> (28.05.2019, Meeting am 12.12.2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weitere sieben Patienten vom Per-Protocol-Analyseset (PPAS) ausgeschlossen. <p>Begründung Patienten vom PPAS wegen frühzeitigem Studienabbruch und nicht vorhandenen Daten des primären Wirksamkeitsendpunktes ausgeschlossen</p> <p><u>Protokolländerung 2</u> (13.08.2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Umgang mit fehlenden Daten und nichtquantifizierbaren Werten geändert bezüglich Umgang mit Werten unter der Nachweisgrenze: Werte unter der Nachweisgrenze werden als Nullwerte imputiert (wie in der ersten Protokolländerung beschrieben). Für log-10-transformierte Daten wird die Anrechnung jedoch folgendermaßen angepasst: <ul style="list-style-type: none"> - Wenn die Nachweisgrenze über 1 liegt, werden Werte unter der Nachweisgrenze als 0 imputiert - Wenn die Nachweisgrenze unter 1 liegt, werden Werte unter der Nachweisgrenze als Logarithmus zur Basis 10 der halben Nachweisgrenze imputiert <p>Begründung: Klarstellung und Korrektur der Richtlinien zum Umgang mit Werten unter der Nachweisgrenze.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen von Post-hoc-Variablen: <ul style="list-style-type: none"> - Angepasstes HDV-RNA-Ansprechen ($> 2 \log_{10}$ HDV-RNA-Verringerung oder HDV-RNA-Negativierung) zu Woche 24, 48 und 72 - Angepasstes kombiniertes Ansprechen ($[> 2 \log_{10}$ HDV-RNA-Verringerung oder HDV-RNA-Negativierung] und ALT-Normalisierung) zu Woche 24, 48 und 72.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Begründung: Durchführung der Post-hoc-Analyse zur Bestimmung der Rate der Verringerung der HDV-RNA um mindestens 2 Log-Stufen, da dies der primäre Endpunkt der MYR 202-Studie war. Diese Analyse gab die Möglichkeit, eine integrierte Analyse der Wirksamkeit in beiden Studien bezüglich dieses Endpunkts für den modifizierten kombinierten Endpunkt durchzuführen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten die Patienten alle der folgenden Einschlusskriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unterzeichnung der informierten Einwilligungserklärung 2. Männliche und weibliche Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren (inklusive) 3. Patienten mit chronischer Hepatitis-B (HBeAg-positiv oder -negativ) und Vorhandensein von HBsAg für mindestens 6 Monate vor dem Screening 4. Positive Ergebnisse bezüglich anti-HDV-Antikörpern für mindestens 6 Monate vor dem Screening 5. Positives Ergebnis bezüglich HDV-RNA während des Screenings 6. $ALT \geq 1 \times ULN$ aber $< 10 \times ULN$ 7. Patient hat der Verwendung angemessener Verhütungsmethoden während der Studie vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der informierten Einwilligung und bis zum Abschluss des Follow-up-Zeitraums zugestimmt. <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Patienten konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unverträglichkeit oder Überempfindlichkeit gegenüber den aktiven Inhaltsstoffen und anderen Bestandteilen von Hepcludex. 2. Unverträglichkeit oder Überempfindlichkeit gegenüber Alpha-Interferonen, aus <i>E. coli</i> gewonnenen gentechnisch veränderten Medikamenten, Polyethylenglykol oder anderen Bestandteilen von Peginterferon alfa-2a 3. Vorgeschichte einer Bulevirtid-Behandlung (Patienten, die mit Interferon-Medikamenten behandelt wurden, durften in die Studie eingeschlossen werden) 4. Antivirale Therapie zur Behandlung chronischer Hepatitis Delta während der vorherigen 6 Monate 5. Krebsbehandlung (einschließlich Strahlentherapie) oder immunmodulatorische Therapie (einschließlich systemischer Glukokortikoide) während der vorherigen 6 Monate 6. Ergebnisse zum Screening durchgeführter Laboruntersuchungen: <ol style="list-style-type: none"> a) Hämoglobin < 100 g/L

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> b) Leukozyten < 3000/μL c) Neutrophile < 1500/μL d) Thrombozyten < 90 000/μL e) Serumkreatinin > 1,5 × ULN <ol style="list-style-type: none"> 7. Gesamtbilirubin > 34,2 μmol/L. Patienten mit einem höheren Gesamtbilirubinspiegel konnten nach Absprache mit dem Medical Monitor der Studie in die Studie eingeschlossen werden, wenn eindeutig erwiesen war, dass solch eine Erhöhung eine Ausprägung des Gilbert-Syndroms war 8. Dekompensierte Lebererkrankung in der Krankengeschichte, einschließlich Blutgerinnungsstörung, Hyperbilirubinämie, hepatische Enzephalopathie, Hypoalbuminämie, Aszites und hämorrhagische Ösophagusvarizen; B/C- Klasse oder Child-Pugh-Score ≥ 6 9. Koinfektion mit Hepatitis-C-Virus oder HIV (Patienten mit Vorhandensein von anti- HCV-Antikörpern zum Screening aber Abwesenheit von HCV-RNA durften an der Studie teilnehmen) 10. Hepatozelluläres Karzinom 11. Anzeichen einer medikamenten- oder alkoholverursachten Leberfunktionsstörung oder anderer mit chronischer Lebererkrankung assoziierter Erkrankungen (beispielsweise Autoimmunhepatitis, Hämochromatose, Thalassämie, Alkoholhepatitis, toxische Hepatitis) 12. Kontraindikationen gegen Leberbiopsie 13. Begleitende onkologische Erkrankungen (aktiver Krebs oder Verdacht auf Krebs; Rezidivrisiko von in der medizinischen Vorgeschichte beobachteten onkologischen Erkrankungen) 14. Dekompensierte schwere Herz-Kreislauf-Erkrankungen, einschließlich jener, die während den vorherigen 6 Monaten vor dem Screening instabil und schlecht kontrolliert waren 15. Vorgeschichte einer schlecht kontrollierten Schilddrüsenerkrankung oder klinisch signifikante Ausprägung einer Fehlfunktion der Schilddrüse zum Screening 16. Vorgeschichte oder Befund einer schweren Niereninsuffizienz oder signifikanten Nierenfunktionsstörung zum Screening 17. Vorgeschichte oder Befund einer chronischen Lungenerkrankung mit funktionellen Einschränkungen zum Screening 18. Vorgeschichte oder Befund schwerer Retinopathie, schwerer ophthalmologischer Erkrankungen aufgrund von Diabetes mellitus oder idiopathischer Hypertonie zum Screening 19. Vorgeschichte oder Befund signifikanter psychischer Störungen (z. B. schwere Depression, Suizidversuche, schwere Neurose oder kognitive Störungen) zum Screening 20. Hormonelle Störungen (Hypoglykämie, Hyperglykämie, Diabetes mellitus), die nicht ausreichend korrigiert werden können, in der medizinischen Vorgeschichte oder zum Screening

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		21. Vorgeschichte einer Organtransplantation 22. Befund von Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch (80 g Alkohol/Tag für Männer und 40 g Alkohol/Tag für Frauen) innerhalb eines Jahres vor dem Screening 23. Vorgeschichte immunvermittelter Erkrankungen (z. B. idiopathische thrombozytopenische Purpura, Lupus erythematodes, Sklerodermie, schwere Psoriasis, rheumatoide Arthritis) 24. Notwendigkeit einer Begleitbehandlung mit Glukokortikoiden und /oder Medikamenten mit myelotoxischer Wirkung 25. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb von 30 Tagen vor dem Einschluss in diese Studie 26. Schwangerschaft und Stillen 27. Jeglicher andere Gesundheitszustand, der nach Meinung des Prüfarztes den Patienten für diese Studie ungeeignet macht
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Ein Screening von 123 Patienten war geplant, mit dem Ziel 90 Patienten zu randomisieren. Ursprünglich war die Rekrutierung von Patienten in 19 Studienzentren vorgesehen, von denen sieben (Russland) tatsächlich Patienten rekrutierten.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nach einem 28-tägigen Screening-Zeitraum wurden die Patienten in eine der folgenden Behandlungsgruppen randomisiert: <u>Phase 1</u> - Gruppe A (n = 15): BSC mit PegIFN α (180 μ g) - Gruppe B (n = 15): Bulevirtid (2 mg) mit PegIFN α (180 μ g) - Gruppe C (n = 15): Bulevirtid (5 mg) mit PegIFN α (180 μ g) - Gruppe D (n = 15): Bulevirtid (2 mg) ohne PegIFN α <u>Phase 2</u> - Gruppe E (n = 15): Bulevirtid (10 mg: 10 mg einmal täglich) mit PegIFN α (180 μ g) - Gruppe F (n = 15): Bulevirtid (10 mg: 5 mg zweimal täglich) mit Tenofovir Alle Behandlungsgruppen hatten einen Behandlungszeitraum von 48 Wochen und einen behandlungsfreien Follow-up-Zeitraum von 24 Wochen nach der Behandlung. Patienten der Gruppe F setzten die Tenofovir-Behandlung während des Follow-up-Zeitraums fort, um einer potentiellen Hepatitis-B-Virus-Reaktivierung vorzubeugen. Bulevirtid Das Prüfpräparat Bulevirtid wurde dem Studienzentrum als lyophilisiertes Pulver zur einmaligen Nutzung in sterilen Vials zur Verfügung gestellt. Vor der Verabreichung wurde der Inhalt jedes Vials in 1 mL Wasser für die Injektion rekonstituiert. Bulevirtid wurde in der Studie in den Dosierungen 2, 5 oder 10 mg (siehe Behandlungsgruppen) eingesetzt. Für die 10-mg-Dosis wurden zwei 5- mg-Vials verwendet. Die Verabreichung erfolgte als subkutane Injektion (zwei Injektionen zu je 5 mg für die 10-mg-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dosis), entweder einmal täglich alle 24 ± 1 Stunden (für die Gruppen B – E) oder zweimal täglich alle 12 ± 1 Stunden (für die Gruppe F). Verabreichungsregeln:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten sollten einen Zeitpunkt für die tägliche Injektion der Studienmedikation während der ersten Tage der Behandlung festlegen und diesem Zeitplan dann während des gesamten Behandlungszeitraums folgen. 2. Für Patienten in Gruppe F: Die erste Injektion sollte morgens zwischen 6:00 und 11:59 Uhr und die zweite Injektion abends zwischen 18:00 und 23:59 Uhr durchgeführt werden. 3. Das Intervall zwischen den Injektionen sollte 24 ± 1 Stunden für die Gruppen B – E und 12 ± 1 Stunden für die Gruppe F umfassen. Der genaue Zeitpunkt der nächsten Injektion sollte von der vorherigen Injektion mit einer möglichen Abweichung von ± 1 h berechnet werden. <p>Die Dauer der Behandlung betrug 48 Wochen. Jeder Patient sollte insgesamt 337 – 339 Injektionen von Bulevirtid (Gruppen B – E) oder 674 – 678 Injektionen (Gruppe F) von Bulevirtid während der Studie erhalten. Die letzte Injektion wurde im Studienzentrum zu Visite 13 (Behandlungsende, EOT) /Woche 48/ Tag 337 + 2) durchgeführt.</p> <p>Bulevirtid konnte an folgenden Injektionsstellen verabreicht werden: äußere Oberfläche der Schulter, anterolaterale Oberfläche des Oberschenkels, anterolaterale Oberfläche der abdominalen Wand mit gut ausgebildetem subkutanem Fett. Die Injektionsstellen konnten während des Behandlungszeitraums geändert werden.</p> <p>Patienten führten die Injektion von Bulevirtid selbst durch, außer zu den Visiten an den Tagen der PK-Blutprobennahme. Für Patienten, die auch Injektionen mit PegIFNα erhielten, sollten die Bulevirtid-Injektionen zuerst und anschließend die PegIFNα-Injektionen durchgeführt werden. Die subkutanen Injektionen von Bulevirtid und PegIFNα sollten in verschiedenen anatomischen Regionen durchgeführt werden.</p> <p>Für den Fall einer verpassten Dosis war im Studienprotokoll ein spezielles Vorgehen festgelegt.</p> <p>Dosisanpassungen von Bulevirtid konnten in den Gruppen C, E und F erfolgen, wenn ein Patient, der 5 mg oder 10 mg Bulevirtid erhielt, ein mit der Studienmedikation verbundenes unerwünschtes Ereignis entwickelte, das während des nachfolgenden Follow-ups nicht gelöst oder stabilisiert werden konnte. Die Entscheidung wurde vom Prüfarzt getroffen und die Bulevirtid-Dosis konnte um bis zu einer Stufe (von 5 mg auf 2 mg oder von 10 mg auf 5 mg) reduziert werden.</p> <p>PEG-Interferon-alfa-2a (PegIFNα)</p> <p>Die HBV-Begleittherapie PegIFNα ist ein zugelassenes Arzneimittel (Pegasys[®]), das in der Originalverpackung als Lösung zur subkutanen Injektion zur Verfügung stand und entsprechend der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Fach-/ Produktinformation verabreicht wurde.</p> <p>Eine Dosis von 180 µg wurde einmal wöchentlich für 48 Wochen in die anteriore Abdominalwand oder im Bereich des Oberschenkels injiziert. Die Injektionsstelle musste für jede Injektion geändert werden. Dosisanpassungen konnten bei Bedarf erfolgen. Für den Fall einer verpassten oder verspäteten Dosis war im Studienprotokoll ein spezielles Vorgehen festgelegt.</p> <p>Patienten führten die Injektion von PegIFNα selbst durch, außer zu den Visiten an den Tagen der PK-Untersuchung von Bulevirtid bei Patienten der Gruppen B und C (10 Patienten in jeder Gruppe). Patienten der Gruppen B und C, die in die zusätzliche PK-Substudie eingeschlossen waren, erhielten die Injektionen von PegIFNα an den Tagen 1 und 14 im Studienzentrum. Injektionen von PegIFNα in den anderen Behandlungsgruppen konnten jedoch, wenn notwendig, auch im Studienzentrum durchgeführt werden.</p> <p>Bei Patienten, die sowohl Bulevirtid als auch PegIFNα erhielten, wurde die subkutane Injektion von PegIFNα nach der Injektion von Bulevirtid und in einem anderen anatomischen Bereich als die erste Injektion durchgeführt.</p> <p>Tenofovir</p> <p>Die HBV-Begleittherapie Tenofovir ist ein zugelassenes Arzneimittel (Viread®), das in der Originalverpackung als Filmtablette zur oralen Einnahme zur Verfügung stand und entsprechend der Fach-/ Produktinformation verabreicht wurde.</p> <p>Tenofovir (Tenofovir disoproxil 245 mg) wurde einmal täglich für 72 Wochen verabreicht. Die Patienten nahmen das Medikament selbst zuhause ein. Für den Fall einer verpassten Dosis war im Studienprotokoll ein spezielles Vorgehen festgelegt.</p> <p>Tenofovir wurde nur von den Patienten der Gruppe F eingenommen.</p> <p>Weitere Angaben:</p> <p>Zusammen mit der Medikamentenpackung wurde dem Patienten die benötigte Menge steriles Wasser für die Injektion, Injektionsspritzen und weiteres Material für die subkutane Injektion zur Verfügung gestellt.</p> <p>Vor Beginn der Behandlung erhielten die Patienten ein Patiententagebuch und Anweisungen zur Vorbereitung und Durchführung der Injektionen von Bulevirtid und/oder PegIFNα sowie ggf. zur Einnahme von Tenofovir, sowie Informationen über die Medikamentenlagerung, das Ausfüllen des Tagebuchs und die Rückgabe von gebrauchten und unbenutzte Vials/Packungen des Medikaments. Die Patienten wurden angewiesen, die Verabreichung des Medikaments täglich persönlich sowie Beschwerden und Abweichungen des Gesundheitszustands zu erfassen.</p> <p>Bei jedem Besuch im Studienzentrum legte der Patient das ausgefüllte Patiententagebuch vor und gab gebrauchte und ungebrauchte Vials/Packungen zurück. Die Daten über die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlung mit allen Studienmedikationen wurden aus dem Patiententagebuch in das entsprechende Formular des Prüfbogens übertragen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt</p> <p>Anteil Patienten, die zu Woche 72 (Ende des Follow-up-Zeitraums) HDV-RNA-negativ sind (unter der Nachweisgrenze von < 10 IU/mL in der PCR)</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten, die zu Woche 24 und 48 HDV-RNA-negativ sind (unter der Nachweisgrenze von < 10 IU/mL in der PCR) • 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-Negativierung oder Verringerung um > 1 log₁₀ IU/mL) zu Woche 24, 48 und 72 • HBsAg-Negativierung mit Auftreten von anti-HBsAg-Antikörpern zu Woche 48 und 72 • HBsAg-Negativierung 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 Wirksamkeitsstudie <p>Post-hoc-Variablen</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>Pharmakokinetische Untersuchungen</p> <p><u>PK-Substudie</u></p> <p>Als Teil der Studie wurde eine PK-Substudie durchgeführt, in die zehn Patienten aus jeder der Gruppen B, C und F eingeschlossen wurden. Blutproben für die Untersuchung der Medikamentenkonzentration wurden an den Tagen 1, 2, 14 und 15 gesammelt.</p> <p><u>PK-Hauptstudie</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Eine mögliche Medikamentenakkumulation wurde in allen Patienten jeder Bulevirtid-Behandlungsgruppe (Gruppen B – F) untersucht. Zu diesem Zweck wurden Blutproben 1 Stunde \pm 15 min nach der Verabreichung des Medikaments zu den Wochen 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 40 und 48 (Woche 48 nur in den Gruppen E – F) genommen. Bei Patienten, die nicht an der PK-Substudie teilnahmen, wurde außerdem eine Blutprobe zur Randomisierungsvisite an Tag 1 (1 Stunde \pm 15 min nach der ersten Medikamenteninjektion) genommen.</p> <p>Sicherheitsuntersuchungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (schwere und nicht schwere) • Körperliche Untersuchung • Ophthalmologische Untersuchung • Vitalparameter • 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) • Laboruntersuchungen: Hämatologie, Chemie des Blutes, Koagulogramm, Urinanalyse, Gesamtgallensäuren, Bluttest für Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) and Thyroxin (T4) <p>Untersuchung der Immunogenität</p> <p>Die Untersuchung der Immunogenität (Detektion von Antikörpern gegen Bulevirtid) erfolgte in den Gruppen mit Bulevirtid-Behandlung (Gruppen B – F).</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p><u>Screening (Tag –28 bis –1)</u></p> <p>Das Screening wurde an den Tagen –28 bis Tag –1 durchgeführt. Das Screening umfasste die Einholung der informierten Einwilligung, die Überprüfung der Eignung des Patienten und die Erfassung von Daten zu Demografie, medizinischer Vorgeschichte und Begleitbehandlungen, sowie erste Daten zu Wirksamkeits- und Sicherheitsparametern der Studie. Wenn die Einschlusskriterien bestätigt waren, wurde der Patient an den Tagen –3 bis 1 der Studie in eine der Behandlungsgruppen randomisiert.</p> <p><u>Behandlungszeitraum (Woche 1 bis 48)</u></p> <p>Der Behandlungszeitraum betrug 48 Wochen und umfasste 13 Visiten im Studienzentrum. Patienten der Gruppen B, C und F, die an der PK-Substudie teilnahmen, wurden für die Probennahme an den Studientagen 1, 2, 14 und 15 im Studienzentrum stationär aufgenommen. Bei allen anderen Patienten wurden die Untersuchungen und Verfahren auf ambulanter Basis durchgeführt.</p> <p><u>Follow-up-Zeitraum (Woche 49 bis 72)</u></p> <p>Der Follow-up-zeitraum betrug 24 Wochen, in denen 5 Visiten im Studienzentrum durchgeführt wurden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Baseline- und Screening-Untersuchungen</i></p> <p><u>Demografie:</u> Im Screening-Zeitraum wurden Geburtsdatum, Geschlecht, ethnische Gruppe und Daten zu ungesunden Angewohnheiten (Rauchen, Trinken und Drogen, Drogenmissbrauch) erfasst.</p> <p><u>Medizinische Vorgeschichte:</u> Detaillierte Daten der medizinischen Vorgeschichte, einschließlich bestehender sowie nach Meinung des Prüfarztes signifikanten vergangenen Erkrankungen wurden während des Screenings im CRF erfasst. Wenn der Patient vergangene oder aktuelle ophthalmologische Erkrankungen aufwies, konnte eine ophthalmologische Untersuchung notwendig sein.</p> <p><u>Vorherige und begleitende Behandlungen:</u> Informationen zur Behandlung von Grunderkrankungen und anderen Komorbiditäten einschließlich medikamentöser und nicht-medikamentöser Behandlungen (der letzten sechs Monate) wurden zum Screening im CRF dokumentiert. Begleitende Behandlungen, die nach dem Einschluss in die Studie begannen, wurden zu jeder Visite ebenfalls im CRF erfasst.</p> <p><u>Körpergewicht und -größe:</u> Körpergewicht, -größe und Body-Mass-Index wurden im Screening-Zeitraum bestimmt. Das Körpergewicht wurde während der Studie außerdem in Woche 12, 24, 48 und 72 bestimmt.</p> <p><u>Schwangerschaftstest im Urin:</u> Ein Schwangerschaftstest im Urin wurde während des Screenings und im Behandlungszeitraum in Woche 24 und 48 bei Frauen im gebärfähigen Alter mit einem Teststreifen im Studienzentrum durchgeführt.</p> <p><u>Drogenscreening im Urin:</u> Während des Screening-Zeitraums wurde ein Drogenscreening mittels Teststreifen für die Urinanalyse auf Methadon, Benzodiazepine, Kokain, Amphetamine, Marihuana, Opiate, Barbiturate und trizyklische Antidepressiva durchgeführt.</p> <p><u>Alkoholatemtest:</u> Der Alkoholatemtest wurde während des Screening-Zeitraums mit einem elektronischen Gerät durchgeführt.</p> <p><u>Alpha-Fetoproteintest im Blut:</u> Um hepatozelluläre Karzinome auszuschließen, wurde alle Patienten während des Screenings auf AFP im Serum getestet.</p> <p><u>Serologischer Assay:</u> Folgende virologische Parameter wurden zum Screening bestimmt: anti-HIV-Antikörper, anti-HCV-Antikörper, anti-HDV-Antikörper, nicht-quantitative HBsAg-Analyse, nicht-quantitative HBeAg-Analyse, anti-HBsAg-Antikörper, anti-HBeAg-Antikörper. Alle Tests wurden, wenn nicht anders angegeben, im lokalen Labor des Studienzentrums durchgeführt. Wenn anti-HCV-Antikörper detektiert wurden, musste eine Analyse der HCV-RNA durchgeführt werden. Die Bestimmung von HBeAg und anti-HBeAg-Antikörpern wurde in Woche 24, 48 und 72 bei Patienten mit positivem Screening-Ergebnis erneut durchgeführt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Wirksamkeitsuntersuchungen</i></p> <p><u>Virologische Parameter:</u> Folgende virologische Parameter wurden untersucht: HDV-RNA mittels quantitativer PCR (Screening, Tag 1, Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 40, 48, 50, 52, 56, 60, 72), HBsAg-Spiegel mittels quantitativem ELISA (Tag 1, Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 40, 48, 50, 52, 56, 60, 72), HBV-DNA mittels quantitativer PCR (Tag 1, Woche 2, 4, 12, 24, 32, 48, 60, 72), anti-HBsAg-Antikörper zur Visite zum Behandlungsende und im Follow-up-Zeitraum (nur in Patienten mit nicht detektierbarem HBsAg). Alle Plasmaproben wurden bei -20°C gelagert und an ein zentrales Labor gesendet.</p> <p><u>Transiente Elastometrie der Leber (Fibroscan):</u> Zur Untersuchung der Fibrose wurde eine transiente Elastometrie der Leber (Fibroscan) während des Screenings, am Ende des Behandlungszeitraums (Woche 48, EOT) und am Ende des Follow-up-Zeitraums (Woche 72, EOF) durchgeführt. Alle Patienten erhielten eine transiente Elastometrie. Eine Leberbiopsie schloss eine transiente Elastometrie nicht aus. Das Verfahren wurde entweder direkt im Studienzentrum durchgeführt, oder, wenn dies nicht möglich war, in einer berechtigten medizinischen Institution, die über die notwendige Ausstattung und bevollmächtigtes Personal verfügt.</p> <p><u>Leberbiopsie:</u> Die Leberbiopsie wurde während des Screening-Zeitraums, am Ende des Behandlungszeitraums (Woche 48, EOT) in den Gruppen D und F und am Ende des Follow-up-Zeitraums (Woche 72, EOF) in den Gruppen A, B, C und E durchgeführt. Die zweite Biopsie konnte innerhalb von ± 7 Tagen der EOT- oder EOF-Visite erfolgen. Die Wiederholung der Biopsie war notwendig, um die Wirkung der Behandlung auf den Grad der Fibrose und die nekrotischen Entzündung, sowie die Korrelation der HDV-RNA-Verringerung/-Negativität und intrahepatischer cccDNA mit der Viruslast und HBsAg-Dynamik zu bestimmen. Das Verfahren wurde entweder direkt im Studienzentrum durchgeführt, oder, wenn dies nicht möglich war, in einer berechtigten medizinischen Institution, die über die notwendige Ausstattung und bevollmächtigtes Personal verfügt.</p> <p><u>Abdominaler Ultraschall:</u> Während des Screening-Zeitraums, am EOT (Woche 48) und am EOF (Woche 72) wurde ein abdominaler Ultraschall durchgeführt. Das Verfahren erfolgte lokal und die Auswertung wurde vom selben Angestellten des Studienzentrums durchgeführt.</p> <p><u>Untersuchung der Immunogenität:</u> Die Untersuchung der Immunogenität wurde an Tag 1 und in den Wochen 12, 24, 48, 52, 60 und 72 durchgeführt.</p> <p><u>HBV- und HDV-Genotypisierung:</u> Blutproben für die Genotypisierung von HBV und HDV wurden zur Randomisierungs-visite an Tag 1 gesammelt, eingefroren und an ein zentrales Labor</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>geschickt.</p> <p><u>Resistenz-Assay:</u> Blutproben für den Resistenz-Assay wurden zur Randomisierungsvisite an Tag 1 und zur EOT-Visite (Woche 48) gesammelt, eingefroren und an ein zentrales Labor geschickt. Der Resistenz-Assay in Woche 48 wurde nur in Patienten mit einer detektierbaren Viruslast in der virologischen Untersuchung durchgeführt.</p> <p><u>NTCP-Polymorphismus:</u> Die Auswertung des NTCP-Polymorphismus erfolgte in einem zentralen Labor mittels Sequenzierungsmethode in der für den Resistenz-Assay an Tag 1 genommenen Blutprobe.</p> <p><i>Sicherheitsuntersuchungen</i></p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse (schwere und nicht schwere):</u> Zur Identifikation unerwünschter Ereignisse wurden die Gesundheitsabweichungen des Patienten (basierend auf den Ergebnissen der körperlichen Untersuchung, der Labor- und der instrumentellen Methoden) anhand der während der Studienvisiten gewonnenen Daten und anerkannten Referenzwerten ausgewertet. Nach Erhalt der entsprechenden Informationen klassifizierte der Prüfarzt den Zustand des Patienten als „normal“, „klinisch nicht signifikante Abweichungen“ oder „klinisch signifikante Abweichungen“. Wenn die beobachteten Abweichungen zuvor nicht dokumentiert und nach Meinung des Prüfarztes signifikant waren, oder wenn sich der Zustand des Patienten im Vergleich zum Screening verschlechterte, wurde die beobachtete Veränderung als unerwünschtes Ereignis klassifiziert und bezüglich der Schwere nach den CTCAE-Kriterien eingeteilt.</p> <p>Weitere Sicherheitsuntersuchungen: Körperliche Untersuchung, ophthalmologische Untersuchung, Vitalparameter, 12-Kanal-EKG, Laboruntersuchungen.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	siehe 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es handelt sich um eine exploratorische, kontrollierte, Parallelgruppenstudie mit einer Kontrollgruppe (Gruppe A) und 5 Testgruppen (Gruppen B, C, D, E und F) zur Untersuchung der Unterschiede zwischen Bulevirtid-Monotherapie, der Kombination von Bulevirtid mit HBV-Begleittherapie PegIFNα (Standardbehandlung) und Bulevirtid mit HBV-Begleittherapie Tenofovir gegenüber BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFNα (Standardbehandlung). Anhand der Studienergebnisse sollte das optimale Behandlungsregime für Bulevirtid in der nächsten Phase ausgewählt werden.</p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt (Nicht detektierbare HDV-RNA</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zu Woche 72) wurde zur Begründung der Mindestgröße der Behandlungsgruppen verwendet.</p> <p>Die Berechnung der Stichprobengröße wurde nach der in dem Buch „Sample Size Calculations in Clinical Research“ von S.-C. Chow (2. Ed. Boca Raton (FL): Chapman & Hall/CRC, Taylor & Francis Group; 2008) beschriebenen Methode mittels des TrialSize-Paketes der R-Programmiersprache durchgeführt. Es wurden die Ergebnisse von 24 Wochen Behandlung in der vorherigen MYR-201-Substudie verwendet: In der Peginterferon alfa-2a-Behandlungsgruppe (Peginterferon alfa-2a 180 µg für 48 Wochen) betrug der Anteil der Teilnehmer mit nicht detektierbarer HDV-RNA 29 % (2 von 7 Teilnehmern), in der Kombinationstherapiegruppe (Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFNα 180 µg für 24 Wochen, gefolgt von Peginterferon alfa-2a 180 µg für 24 Wochen) lag der Anteil der Teilnehmer mit nicht detektierbarer HDV-RNA bei 71 % (5 von 7 Teilnehmern). Es wird davon ausgegangen, dass fünf Gruppen der klinischen Studie eine mit den Ergebnissen der Kombinationstherapie in der Substudie MYR 201 vergleichbare Wirksamkeit zeigen würden. Unter dieser Annahme und mit einem gegebenen kritischen Wert des Signifikanzlevels von 0,10 würde die Gruppengröße n = 15 es ermöglichen, mindestens 60 % Power in der Studie zu erreichen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurde eine Zwischenanalyse durchgeführt, als Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten nach dem Ende des Follow-up-Zeitraums für die Patienten der ersten Phase der klinischen Studie vorlagen (Gruppen A – D).</p> <p>Eine weitere Zwischenanalyse war geplant, nachdem die Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit nach 24 Behandlungswochen für die Gruppen E und F zur Verfügung standen. Im Rahmen der zweiten Zwischenanalyse sollten die sekundären Wirksamkeits- und Sicherheitskriterien für 24 Behandlungswochen untersucht und eine Analyse der Immunogenität durchgeführt werden. Da sekundäre Wirksamkeitsendpunkte untersucht wurden und es sich um eine exploratorische Studie handelt, gab es keine Bestimmung zur Anpassung des Signifikanzlevels wegen der Zwischenanalysen.</p> <p>Ein vorzeitiger Studienabbruch basierend auf den Ergebnissen der Zwischenanalysen war nicht geplant.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit einem interaktiven Webdialogsystem (IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>In den beiden Phasen der Studie wurden die Patienten den Behandlungen mittels verschiedener Randomisierungslisten zugeteilt (für die Gruppen A – D und für die Gruppen E – F).</p> <p>In der ersten Phase wurden 60 Patienten folgenden Gruppen zugeordnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe A (n = 15): BSC mit PegIFNα (180 µg) • Gruppe B (n = 15): Bulevirtid (2 mg) mit PegIFNα (180 µg) • Gruppe C (n = 15): Bulevirtid (5 mg) mit PegIFNα (180 µg) • Gruppe D (n = 15): Bulevirtid (2 mg) ohne PegIFNα

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>In der zweiten Phase wurden 30 Patienten folgenden Gruppen zugeordnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe E (n = 15): Bulevirtid (10 mg: 10 mg einmal täglich) mit PegIFNα (180 μg) • Gruppe F (n = 15): Bulevirtid (10 mg: 5 mg zweimal täglich) + Tenofovir <p>Die Studie begann mit nur den Gruppen A – C mit einer Software-einstellung, dass bevorzugt Patienten in die Gruppen B und C zugeteilt wurden, wenn sie die informierte Einwilligung für die PK-Substudie unterschrieben hatten.</p> <p>Die Randomisierungsliste beinhaltete die Gruppen A – D, aber Gruppe D war im System geblockt. Sobald die Protokolländerung (Version 2.0) genehmigt worden war, wurde Gruppe D zur Randomisierung weiterer Patienten in die vier Gruppen A – D freigegeben.</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Die Randomisierung erfolgte mit einem von Data MATRIX zur Verfügung gestellten IWRS.</p> <p>Da es sich um eine offene Studie handelte, erfolgte keine Geheimhaltung der Behandlungsfolge.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Patienten wurden vom Studienpersonal im jeweiligen Zentrum anhand der Ein-/Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen. Die Randomisierung erfolgte per IWRS.</p>
11	Verblindung	
11a	<p>Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p>	<p>Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine offene Studie.</p>
11b	<p>Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen</p>	<p>Siehe 3a</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Gruppen B – D wurden mit Gruppe A (Kontrolle) verglichen. Gruppe A diente außerdem als Kontrollgruppe für die zweite Phase der Studie (Gruppen E – F).</p> <p>Kontinuierliche Daten wurden mittels deskriptiver Statistik unter Verwendung der folgenden Parameter zusammengefasst: Anzahl der Patienten mit auswertbaren Beobachtungen und fehlenden Beobachtungen, Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung, Median, erstes und drittes Quartil, Minimum und Maximum.</p> <p>Kategorische Daten wurden unter Verwendung von absoluter Häufigkeit und Prozentsatz dargestellt. Wenn nicht anders angegeben, war der Nenner für Prozentsatzberechnungen die Gesamtzahl der Patienten in dem entsprechenden Analyseset, einschließlich Patienten mit fehlenden Daten. Für Variablen mit fehlenden Werten wurden die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit fehlenden Werten angegeben.</p> <p>Signifikanztests in dieser Studie waren zweiseitig und wurden im Rahmen der exploratorischen Analyse durchgeführt. Wenn Ergebnisse von Signifikanztests berichtet sind, werden p-Werte angegeben. Alle angegebenen Konfidenzintervalle (KIs) sind zweiseitig mit einem nominalen Konfidenzniveau von 95 %.</p> <p>Datenanalysesets</p> <p>Folgende Datenanalysesets wurden in der Studie verwendet:</p> <p>Vollständiges Analyseset (FAS), definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse des FAS basierte auf der geplanten Behandlung (d. h. die Patienten wurden 'wie randomisiert' analysiert).</p> <p>Per-Protocol-Analyseset (PPAS), definiert als Subset der Patienten im FAS, für die keine Protokollabweichung, die als den primären Wirksamkeitsendpunkt beeinflussend zu bewerten ist, berichtet oder identifiziert wurde. Die Entscheidung, welche Protokollabweichungen als Grund für den Ausschluss aus dem PPAS betrachtet werden sollten, wurde im Datenreview-Meeting getroffen und im Meetingbericht festgehalten. Die Analyse des PPAS basierte auf der tatsächlichen Behandlung (d. h. Patienten wurden wie behandelt analysiert).</p> <p>Sicherheitsanalyseset, definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse des Sicherheitsanalysesets basierte auf der tatsächlichen Behandlung (d. h. Patienten wurden wie behandelt analysiert).</p> <p>Pharmakokinetisches Analyseset (PKAS), allgemein definiert als Subset der Patienten in dem Sicherheitsanalyseset, für die Daten zur Medikationskonzentration im Blut erhoben wurden. Für jede PK-Studie wurde ein PK-Analyseset (PKAS) gebildet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PKAS – Substudie: Patienten des Sicherheitsanalysesets, die auch in die PK-Substudie eingeschlossen wurden (Gruppen B und C) - PKAS – Hauptstudie: Patienten des Sicherheitsanalysesets, die auch in die PK-Hauptstudie eingeschlossen wurden (jegliche

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bulevirtid-Gruppe)</p> <p>- PKAS – Gruppe F: Patienten aus Gruppe F im Sicherheitsanalyseset, die auch in die PK-Substudie eingeschlossen wurden.</p> <p>Alle Analysen der Wirksamkeitsendpunkte wurden sowohl mit dem FAS (Hauptanalyse) als auch mit dem PPAS (unterstützende Analyse) durchgeführt.</p> <p>Neben den deskriptiven Analysen wurden für die Wirksamkeitsvariablen folgende statistische Methoden verwendet:</p> <p>Die Anteile der Patienten mit nicht nachweisbarer HDV-RNA in Woche 72 in jeder der Bulevirtid-Behandlungsgruppen wurden mit der Peginterferon alfa-2a-Kontrollgruppe mittels exaktem Test nach Fisher und der Angabe exakter unbeschränkter 95%-Konfidenzintervalle (KI) basierend auf Scores für die Anteilsunterschiede verglichen.</p> <p>Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte mit Anteilen und die Post-hoc-Variablen wurden auf die gleiche Weise wie der primäre Wirksamkeitsendpunkt analysiert.</p> <p>Der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (auch Wilcoxon-Rangsummen-Test genannt) wurde verwendet, um die Veränderung der Intensität der Leberfibrose zu Woche 48 und 72 gegenüber Baseline zwischen den Gruppen B – F und Gruppe A zu vergleichen.</p> <p>Die HDV-RNA-Spiegel und die HBV-DNA-Spiegel (auf der Log-10-Skala) wurden mit Hilfe von Mixed-Effects-Model-Repeated-Measures (MMRM) mit Zeitpunktschätzungen analysiert.</p> <p>Plasmakonzentrationen und PK-Parameter wurden deskriptiv zusammengefasst.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Die Analyse der ALT-Normalisierung zu Woche 24, 48 und 72 wurde zusätzlich in einer Subgruppe mit Patienten mit unnormalen ALT-Werten zur Baseline durchgeführt.</p> <p>Post-hoc-Analysen</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
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Phase 1 (Gruppen A – D):</p> <p>Insgesamt wurden 60 Patienten für die Studie gescreent. Alle 60 Patienten wurden randomisiert und erhielten Studienmedikation. Je 15 Patienten wurden in jede Behandlungsgruppe randomisiert (Gruppen A – D). Es fanden während der Studie neun (15,0 %) Studienabbrüche statt, alle anderen (51; 85,0 %) Patienten beendeten die Studie.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Siehe Flow-Chart.</p> <p>Phase 2 (Gruppen E und F): In Rekrutierung.</p>
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>Phase 1 (Gruppen A – D):</p> <p><u>Gruppe A:</u> BSC mit PegIFNα (180 μg)</p> <p>a) n = 15</p> <p>b) n = 15 (mindestens eine Dosis), n = 8 (PPAS)</p> <p>c) n = 15 (FAS), n = 8 (PPAS)</p> <p><u>Gruppe B:</u> Bulevirtid (2 mg) mit PegIFNα (180 μg)</p> <p>a) n = 15</p> <p>b) n = 15 (mindestens eine Dosis), n = 12 (PPAS)</p> <p>c) n = 15 (FAS), n = 12 (PPAS)</p> <p><u>Gruppe C:</u> Bulevirtid (5 mg) mit PegIFNα (180 μg)</p> <p>a) n = 15</p> <p>b) n = 15 (mindestens eine Dosis), n = 12 (PPAS)</p> <p>c) n = 15 (FAS), n = 12 (PPAS)</p> <p><u>Gruppe D:</u> Bulevirtid (2 mg) ohne PegIFNα</p> <p>a) n = 15</p> <p>b) n = 15 (mindestens eine Dosis), n = 11 (PPAS)</p> <p>c) n = 15 (FAS), n = 10 (PPAS)</p> <p>Gruppen E und F: in Rekrutierung</p>
13b	<p>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</p>	<p>Phase 1 (Gruppen A – D):</p> <p><u>Gruppe A:</u> Ein Patient brach die Studie auf eigenen Wunsch ab, ein Patient brach wegen Schwangerschaft ab, ein Patient war ein Lost-to-Follow-up-Patient und zwei Patienten brachen die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.</p> <p><u>Gruppe B:</u> Zwei Patienten brachen die Studie auf eigenen Wunsch ab.</p> <p><u>Gruppe C:</u> Keine Studienabbrüche.</p> <p><u>Gruppe D:</u> Ein Patient brach die Studie auf eigenen Wunsch ab und ein Patient war ein Lost-to-Follow-up-Patient.</p> <p>Gruppen E und F: in Rekrutierung</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und	<p>Phase 1 (Gruppen A – D):</p> <p>Erste Patientensvisite der Studie: 29.06.2016</p> <p>Erste Randomisierung eines Patienten: 28.07.2016</p> <p>Letzte Visite des letzten Patienten: 29.05.2018</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	der Nachbeobachtung	Phase 2 (Gruppen E und F): in Rekrutierung
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<p>Phase 1 (Gruppen A – D): Die erste Phase der Studie (Gruppen A – D) wurde wie geplant beendet.</p> <p>Phase 2 (Gruppen E – F): In Rekrutierung</p>
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>AFP: Alpha-Fetoprotein; ALT: Alanin-Aminotransferase; cccDNA: Kovalent geschlossene zirkuläre Desoxyribonukleinsäure; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse; CRF: Case Report Form (Prüfbogen); CSR: Klinischer Studienbericht; DNA: Desoxyribonukleinsäure; EKG: Elektrokardiogramm; ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; EOF: Ende des Follow-ups; EOT: Ende der Behandlung; FAS: Full Analysis Set; GCP: Gute klinische Praxis; HBeAg: Hepatitis-B-Virus-e-Antigen (löslicher/extrahierbarer Teil des Kernantigens des Hepatitis-B-Virus); HBsAg: Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigen; HCV: Hepatitis-C-Virus ; HDV: Hepatitis-Delta-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; IWRS: Interactive Web Response System ; KI: KonfidenzintervallMMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; NTCP: Na⁺-Taurocholat-kotransportierendes Polypeptid; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PegIFNα: Pegyliertes Interferon-alfa-2a; PK: Pharmakokinetik; PKAS: Pharmakokinetisches Analyseset ; PPAS: Per-Protocol-Analyseset; RNA: Ribonukleinsäure; SAP: Statistischer Analyseplan; SOP: Standard Operating Procedures (Standardvorgehensweise); T4: Thyroxin; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; ULN: Oberer Normwert</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

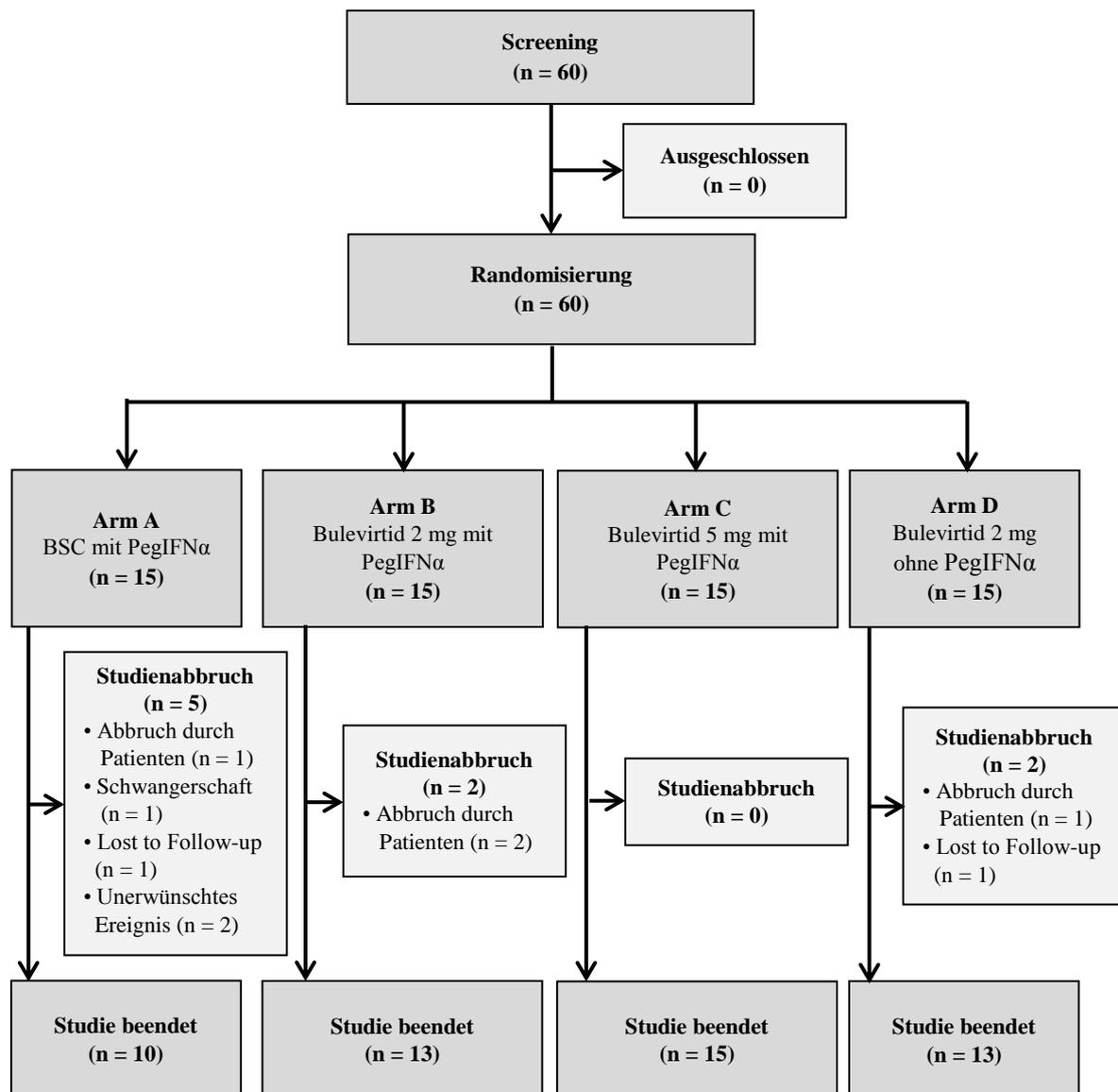


Abbildung 4-15: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie MYR 203 (Arm A – D)
PegIFNα: Pegyliertes Interferon-alfa-2a.

Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MYR 201 [HDV] - nur ergänzend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie MYR 201 [HDV] ist eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, monozentrische Substudie der Phase 1b/2a im Parallelgruppendesign in Patienten mit HBeAg-negativer chronischer Hepatitis-B koinfiziert mit Hepatitis-Delta-Virus (HDV).</p> <p>Primäres Studienziel war die Untersuchung der therapeutischen Wirksamkeit von Bulevirtid in Patienten mit HBeAg-negativer chronischer Hepatitis-B koinfiziert mit HDV entweder als Vorbehandlung oder in Kombination mit pegyliertem Interferon-alfa-2a (Peginterferon alfa-2a) basierend auf der Verringerung des HBsAg-Spiegels im Vergleich zur Baseline, dargestellt als Anteil der Patienten mit HBsAg-Ansprechen am Ende der Behandlung und am Ende des Follow-ups.</p> <p>Weitere Studienziele waren die Untersuchung der Wirksamkeit von Bulevirtid gegenüber Baseline basierend auf dem Anteil der Patienten mit HBV-DNA-Therapieansprechen, HBV-RNA-Therapieansprechen, biochemischem Therapieansprechen und cccDNA-Therapieansprechen, sowie die Beurteilung der Immunogenität und der Sicherheit und Verträglichkeit von Bulevirtid und möglicher Wechselwirkungen mit Peginterferon alfa-2a.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, monozentrische Substudie der Phase 1b/2a im Parallelgruppendesign in Patienten mit HBeAg-negativer chronischer Hepatitis-B koinfiziert mit HDV zur Untersuchung von täglichem Bulevirtid plus Peginterferon alfa-2a Zuteilung im Verhältnis 1:1:1 in drei Behandlungsarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arm A: Bulevirtid 2 mg pro Tag für 24 Wochen, gefolgt von PegIFNα für 48 Wochen - Arm B: Bulevirtid 2 mg pro Tag mit HBV-Begleittherapie PegIFNα für 24 Wochen, gefolgt von PegIFNα -Monotherapie für 24 Wochen - Arm C: BSC mit PegIFNα für 48 Wochen
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Protokollergänzung #6.1 (20.01.2014):</u></p> <p>Anpassung des Einschlusskriteriums 6 mit den folgenden Präzisierungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wenn der HBV-DNA-Spiegel zum Screening geringer als 10⁴ Kopien/mL war, konnte der Patient nach schriftlicher Erlaubnis des Sponsors eingeschlossen werden. - Die Replikation des HBV kann durch aktive HDV-Replikation unterdrückt werden und dadurch die HBV-Viruslast verringern (HBV-DNA). Basierend auf dieser Annahme war den HDV-koinfizierten Patienten mit HBV-DNA-Spiegel unter

		<p>10⁴ Kopien/mL die Teilnahme an der Studie erlaubt.</p> <p><u>Protokollergänzung #6.2 (24.02.2014):</u></p> <p>Anpassung des Ausschlusskriteriums 3 mit den folgenden Präzisierungen: Patienten, bei denen anti-HCV-Antikörper vorhanden waren und die zu zwei separaten Zeitpunkten innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening HCV-RNA-negativ waren, konnten nach schriftlicher Erlaubnis des Sponsors in die Studie eingeschlossen werden.</p> <p>Der Zeitpunkt 72:00 (hh:min) wurde in den Zeitplan der Blutprobenentnahme für die Untersuchung des PK-Profiles von Peginterferon alfa-2a aufgenommen</p> <p><u>Änderungen der geplanten statistischen Analysen der Studie:</u></p> <p>Es wurde keine Sensitivitätsanalyse in der Per-Protocol-Population für den primären Endpunkt durchgeführt, da nur ein Patient den primären Endpunkt der Studie erreichte.</p> <p>Folgende Sensitivitätsanalysen der Wirksamkeitsdaten wurden zusätzlich durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Virologisches Ansprechen: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Patienten mit negativem Baseline-Spiegel und Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Einschätzung des Ansprechens zur letzten ausgewerteten Visite. - Biochemisches Ansprechen: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Patienten mit normalem ALT-Spiegel zur Baseline.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p>Patienten, die alle folgenden Kriterien erfüllten, waren zur Studienteilnahme berechtigt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zum Zeitpunkt der schriftlichen informierten Einwilligung zur Studienteilnahme zwischen 18 und 65 Jahre alt (einschließlich). 2. 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 Monaten und HDV-RNA-positiv laut PCR innerhalb des Screening-Zeitraums. 3. Leberbiopsie innerhalb eines Jahres vor dem Screening oder während des Screening-Zeitraums durchgeführt. 4. Alanin-Aminotransferase (ALT) $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ und $\leq 6 \times \text{ULN}$. Wenn der ALT-Spiegel während des Screening-Zeitraums $\geq 1 \text{ ULN}$ war, konnte der Patient nach dem Erhalt der Zustimmung des Sponsors in die Studie eingeschlossen werden, wenn er außerdem folgende Kriterien erfüllte: <ol style="list-style-type: none"> a) Nachweis einer Entzündung, z. B. Lymphozyteninfiltration, bestätigt mittels einer innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss durchgeführten Leberbiopsie

		<p>b) und/oder der Patient hat eine Vorgeschichte erhöhter ALT-Spiegel $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ während der 12 Monate vor dem Screening-Zeitraum. Patienten mit ALT-Spiegeln $\geq 6 \times \text{ULN}$ konnten nach Rücksprache mit dem Sponsor teilnahmeberechtigt sein, wenn keine anderen Anzeichen für Leberdekomensation vorhanden waren.</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. HBeAg-negative und anti-HBeAg-positiv. 6. HBV-DNA $\geq 10^4$ Kopien/mL. Wenn der HBV-DNA-Spiegel zum Screening geringer als 10^4 Kopien/mL war, konnte der Patient nach schriftlicher Erlaubnis des Sponsors eingeschlossen werden. 7. Alle Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor dem Einschluss einen negativen Urinschwangerschaftstest haben. 8. Frauen sollten: <ol style="list-style-type: none"> a. seit mindestens 2 Jahren menopausal sein, oder b. chirurgisch sterilisiert sein (totale Hysterektomie oder bilaterale Ovariectomie oder bilaterale Tubenligatur/-clips oder anderweitig nicht schwangerschaftsfähig), oder c. während der Studie nicht heterosexuell aktiv sein, oder d. der Anwendung einer hochwirksamen Verhütungsmethode (Doppelbarrieremethode oder Kombination aus Barrieremethode und Hormon- oder Intrauterinpeessar) während der Studie und für 3 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation zustimmen. 9. Männer sollten zustimmen, während der Studie und für 3 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation eine hochwirksame Verhütungsmethode (Doppelbarrieremethode oder Kombination aus Barrieremethode und Hormon- oder Intrauterinpeessar in ihren weiblichen Partnerinnen) anzuwenden und kein Sperma zu spenden. 10. Verständnis, Fähigkeit und Bereitschaft zur vollständigen Einhaltung von Studienprozeduren und -beschränkungen. 11. Fähigkeit zur schriftlichen informierten Einwilligung zur Studienteilnahme. <p>Die Replikation des HBV kann durch aktive HDV-Replikation unterdrückt werden und dadurch die HBV-Viruslast verringern (HBV-DNA). Basierend auf dieser Annahme war den HDV-koinfizierten Patienten mit HBV-DNA-Spiegel unter 10^4 Kopien/mL die Teilnahme an der Studie erlaubt.</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>Patienten waren nicht zur Teilnahme an der Studie berechtigt, wenn sie eines der folgenden Kriterien erfüllten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dekompensierte Lebererkrankung (Child-Pugh-Score > 6). 2. Jegliche Anzeichen einer dekompensierten Leberzirrhose. Patienten mit kompensierter Leberzirrhose waren nach Rücksprache mit dem Sponsor teilnahmeberechtigt. 3. Koinfiziert mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) oder dem humanen Immundefizienzvirus (HIV).
--	--	---

		<p>Patienten, bei denen anti-HCV-Antikörper vorhanden waren und die zu zwei separaten Zeitpunkten innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening HCV-RNA-negativ waren, konnten nach schriftlicher Erlaubnis des Sponsors in die Studie eingeschlossen werden.</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. ALT > 6 × ULN. 5. Kreatinin-Clearance < 60 mL/min. 6. Gesamtbilirubin > 2 mg/dL. 7. Vorbehandlung mit Nukleosidanaloga (Lamivudin, Telbivudin, Entecavir) weniger als 6 Monate vor der ersten Dosis der Studienmedikationen. Vorbehandlung mit Nukleotidanaloga und Interferonen war erlaubt. 8. Bestätigte Kontraindikation für die Behandlung mit PegIFNα-α. 9. Vorgeschichte eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) oder Befunde, die auf ein mögliches HCC hindeuten, wie z. B. auffällige Foci bei bildgebenden Untersuchungen oder erhöhte Alpha-Fetoprotein (AFP) -Serumspiegel. Bei Patienten mit derartigen Befunden musste HCC vor dem Screening für die vorliegende Studie ausgeschlossen werden. 10. Eine oder mehrere zusätzliche 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). Patienten mit Gilbert-Syndrom und Dubin-Johnson-Syndrom, zwei benignen Erkrankungen, die mit niedriggradiger Hyperbilirubinämie assoziiert sind, konnten in die Studie eingeschlossen werden. 11. Vorgeschichte einer klinisch erwiesenen Pankreatitis. 12. Vorgeschichte von Alkohol- oder Drogenmissbrauch in den vorangegangenen zwei Jahren. Für die Zwecke der vorliegenden Studie wurde Alkoholmissbrauch willkürlich als häufiger Konsum alkoholischer Getränke mit einer durchschnittlichen täglichen Aufnahme von mehr als 40 g Ethanol definiert. 13. Teilnahme an einer anderen Studie mit einer Prüfmedikation innerhalb von weniger als einem Monat vor dieser Studie oder während dieser Studie. 14. Patienten, die nicht in der Lage oder unwillig waren, die Anforderungen des Protokolls zu erfüllen. 15. Patienten mit einer Vorgeschichte von Anfällen, Erkrankungen des zentralen Nervensystems oder psychischer Behinderung, die nach Meinung des Prüfarztes als klinisch signifikant angesehen wird. 16. Patienten mit begrenzter geistiger Leistungsfähigkeit in dem Ausmaß, dass sie keine informierte Einwilligung geben oder Angaben bezüglich unerwünschter Ereignisse der Studienmedikation machen können. 17. Klinisch signifikante Nieren-, Atemwegs- oder Herz-Kreislauf-
--	--	---

		<p>Erkrankungen.</p> <p>18. Schwangerschaft oder Stillen.</p> <p>19. Patienten, die zuvor an dieser Studie teilgenommen hatten.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde mit 24 Patienten in einem Studienzentrum in Russland durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Nach einem Screening-Zeitraum von bis zu 28 Tagen (Tag -28 bis -1) wurden zur Baseline-Visite (Tag 0) geeignete Patienten in drei Behandlungsarme randomisiert:</p> <p><u>Arm A:</u> Bulevirtid 2 mg täglich für 24 Wochen, gefolgt von PegIFNα 180 μg wöchentlich für 48 Wochen</p> <p><u>Arm B:</u> Bulevirtid 2 mg täglich und PegIFNα 180 μg wöchentlich für 24 Wochen, gefolgt von PegIFNα 180 μg wöchentlich für 24 Wochen</p> <p><u>Arm C:</u> BSC mit PegIFNα 180 μg wöchentlich für 48 Wochen</p> <p>Der Behandlungszeitraum betrug 72 Wochen für Arm A und 48 Wochen für die Arme B und C, der Follow-up-Zeitraum umfasste 24 Wochen für jeden Behandlungsarm.</p> <p><u>Bulevirtid</u></p> <p>Das Prüfpräparat Bulevirtid wurde subkutan einmal täglich in einer Dosis von 2 mg für 24 Wochen verabreicht.</p> <p>Bulevirtid wurde als 1,0-mg-Vials bereitgestellt; der Inhalt des Vials sollte in 1 mL sterilem Wasser für die Injektionen rekonstituiert werden. Die Patienten erhielten 2 mg der Studienmedikation, indem zwei separate Injektionen von jeweils 1 mg durchgeführt wurden. Die Injektionsstellen durften je nach Bedarf geändert werden. Die Rekonstitution und die Injektionen durften von den Patienten zu Hause oder durch qualifiziertes medizinisches Personal bei den Patienten zu Hause oder im Bereich des Studienzentrums durchgeführt werden.</p> <p>Jedem Patienten, der der Behandlung mit Bulevirtid zugeordnet wurde, wurde ein ausgewähltes festes Medikationsregime von Bulevirtid-Injektionen mit 2 mg/Tag einmal täglich verabreicht. Als Intervall zwischen Injektionen wurden 24 ± 1 Stunden empfohlen.</p> <p>Wenn der Patient die Injektionen von Bulevirtid selbst zu Hause durchführte, musste ein Patiententagebuch zur Aufzeichnung der Bulevirtid-Injektionen mit Anweisungen zur Vorbereitung und Durchführung verwendet und ausgefüllt werden.</p> <p>Es war keine besondere Abstimmung der Dosierung auf Mahlzeiten erforderlich.</p> <p><u>Peginterferon alfa-2a (PegIFNα)</u></p> <p>Die HBV-Begleittherapie PegIFNα wurde subkutan einmal wöchentlich mit 180 μg/0,5 mL für 48 Wochen verabreicht. PegIFNα durfte von den Patienten selbst verabreicht werden. Vor Beginn der PegIFNα-Behandlung musste der Prüfarzt oder ein qualifizierter Mitarbeiter den Patienten über die richtigen Methoden zur Lagerung des Medikaments, zur Selbstinjektion sowie zur</p>

		<p>Handhabung und Entsorgung von Nadeln und Spritzen unterweisen.</p> <p>Wenn es mit der Sicherheit des Patienten vereinbar ist, sollten Dosen nicht aufgeschoben oder ausgelassen werden. Diese Empfehlung beruht auf Bedenken, dass längere Zeiträume mit niedrigeren Konzentrationen der Medikation im Blut mit der Replikation der resistenteren Klone des Virus assoziiert sein könnten und im Fehlen eines anhaltenden Ansprechens bei Abschluss der Behandlung resultieren könnten. Wenn der Prüfarzt es für angebracht hielt, eine Dosis nicht zu verabreichen, musste in Betracht gezogen werden, den Sponsor über die verpasste geplante Dosis und die Gründe für die Nichtverabreichung der Dosis zu informieren. Die Prüfarzte sollten eine vorübergehende oder dauerhafte Dosisanpassung erwägen.</p> <p>Wenn eine Dosis von PegIFNα verspätet verabreicht wurde, sollten spezielle Richtlinien für die nächste(n) geplante(n) Dosis/en befolgt werden.</p> <p>Dosisreduktionen sollten in drei Stufen erfolgen; 75 % (135 μg), 50 % (90 μg), 25 % (45 μg). Wenn die Dosis des Patienten verringert worden war, sollte der Prüfarzt nur dann die Dosis wieder auf oder in Richtung der ursprünglich verabreichten Dosis erhöhen, wenn das für die Dosisanpassung verantwortliche Ereignis sich aufgelöst oder verbessert hat. Bei Patienten, die mehr als vier aufeinanderfolgende oder sechs Gesamtdosen in der niedrigeren Dosisstufe erhalten haben, sollte das Dosierungsschema generell nicht nach oben angepasst werden.</p> <p>Wenn vier oder mehr aufeinanderfolgende Dosen von PegIFNα zurückgehalten oder anderweitig nicht verabreicht wurden (d. h. der Patient erhielt über mehr als 28 Tage keine Testmedikation), sollte der Patient als intolerant gegenüber der Testmedikation oder als Protokollverletzer betrachtet werden, abhängig davon, was in der klinischen Situation zutreffender war. Ohne Erlaubnis des Sponsors durfte diesen Patienten keine weitere Testmedikation verabreicht werden.</p> <p>Dosisanpassungen waren außerdem vorgesehen für Patienten mit niedrigen absoluten Neutrophilenzahlen, niedrigen Thrombozytenzahlen oder erhöhter Serum-ALT sowie für spezielle Populationen (Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung).</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</p> <p>Anteil der Patienten mit HBsAg-Ansprechen nach 12 Wochen Behandlung.</p> <p>HBsAg-Ansprechen war definiert als Verringerung von HBsAg im Serum um mindestens 0,5 log IU/mL (oder HBsAg-Negativierung) zu Woche 12 im Vergleich zur Baseline.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit HBsAg-Ansprechen nach 24 Wochen Behandlung. <p><i>HBsAg-Ansprechen war definiert als Verringerung von HBsAg im Serum um mindestens 0,5 log IU/mL (oder HBsAg-</i></p>

		<p><i>Negativierung) zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit HBV-DNA-Ansprechen nach 12 und 24 Wochen Behandlung. <i>HBV-DNA-Ansprechen war definiert als anhaltende Verringerung der HBV-DNA um > 1 log IU/mL oder Negativierung zu Woche 12 und 24 (für Patienten, die eine 24-wöchige Behandlung mit Bulevirtid erhalten haben, unabhängig von der Peginterferon alfa-2a-Behandlung) im Vergleich zur Baseline.</i> • Anteil der Patienten mit HBV-RNA-Ansprechen nach 12 und 24 Wochen Behandlung. <i>HBV-RNA-Ansprechen war definiert als anhaltende Verringerung der HBV-RNA um > 1 log IU/mL oder Negativierung zu Woche 12 und 24 (für Patienten, die eine 24-wöchige Behandlung mit Bulevirtid erhalten haben, unabhängig von der Peginterferon alfa-2a-Behandlung) im Vergleich zur Baseline.</i> • Anteil der Patienten mit biochemischem Ansprechen nach 12 und 24 Wochen Behandlung. <i>Biochemisches Ansprechen war definiert als Normalisierung des ALT-Spiegels zu Woche 12 und 24 (für Patienten, die eine 24-wöchige Behandlung mit Bulevirtid erhalten haben, unabhängig von der Peginterferon alfa-2a-Behandlung) im Vergleich zur Baseline.</i> • Anteil der Patienten mit cccDNA-Ansprechen am Ende des Follow-ups. <i>Virologisches cccDNA-Ansprechen war definiert als Verringerung der intrahepatischen cccDNA um 0,5 log im Vergleich zur Baseline am Ende des Follow-ups.</i> <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Vitalparameter • Ergebnisse der körperlichen Untersuchung • 12-Kanal-EKGs • Hämatologie, Blutkoagulationstest • Biochemie, Gallensäurentest im Blut • Urinuntersuchung, Gallensäurentest im Urin <p>Erhebung zur Immunogenität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konzentration der anti-Bulevirtid-Antikörper <p>Weitere Erhebungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T-Zell-vermittelte Immunität nach der Behandlung mit Bulevirtid (T-Lymphozyten-Subpopulationen in isolierten mononukleären Zellen des peripheren Blutes [PBMC])
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> Genetische Polymorphismen der Hepatozytenrezeptoren (NTCP-, Interferon- und Interleukinrezeptoren) <p>Erhebungszeitpunkte:</p> <p>Die Studie bestand aus einem Screening-Zeitraum von bis zu 28 Tagen (Tag -28 bis -1); einer Baseline-Visite (Tag 0), einem Behandlungszeitraum von 72 Wochen für Arm A und 48 Wochen für die Arme B und C sowie einem Follow-up-Zeitraum von 24 Wochen für jeden Behandlungsarm.</p> <p><u>Virologie:</u> Als virologische Parameter wurden der HBsAg-Spiegel, die HBV-DNA und die HDV-RNA im Blut zum Screening, zur Baseline, in Arm A zu Woche 12, 24, 36, 48 und 72, sowie im Follow-up zu Woche 84 und 96 und in den Armen B und C nach Woche 12, 24, 36 und 48 sowie im Follow-up in Woche 60 und 72 bestimmt. Zusätzlich wurde eine HBV-Genotypisierung zur Baseline durchgeführt. Serumproben wurden bei $\leq -20^{\circ}\text{C}$ gelagert und zu einem Zentrallabor in Deutschland geschickt. Die HBV-DNA- und HDV-RNA-Analyse zum Screening wurde im lokalen Labor des Studienzentrums durchgeführt.</p> <p><u>Leberbiopsie:</u> Während des Screening-Zeitraums sollte eine Leberbiopsie nur bei Patienten durchgeführt werden, die während des Jahres vor dem Screening diesem Eingriff nicht unterzogen worden waren. Allen Patienten, für die eine Leberbiopsie während des Screening-Zeitraums geplant war, wurde angeboten, ein separates schriftliches informiertes Einverständnis zur Wiederholung der Leberbiopsie am Ende des Follow-ups zu geben. Biopsiegewebe-proben wurden bei -20°C eingefroren und an ein Zentrallabor in Deutschland geschickt. Folgende Parameter sollten untersucht werden: cccDNA; andere intrahepatische HBV-Replikationsparameter; Gallensäuretransportersystem, wenn möglich; Bulevirtid-Konzentration in der Leber, wenn möglich.</p> <p>Pharmakokinetische Variablen</p> <p>Für vier Patienten aus Arm B war die Teilnahme an der PK/PD-Substudie geplant. Folgende pharmakokinetische Parameter wurden für Bulevirtid und Peginterferon alfa-2a berechnet (Bestimmung aus Blutproben):</p> <ul style="list-style-type: none"> - AUC_t – Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve - C_{max} – Maximale Plasmakonzentration - T_{max} – Zeit der maximalen Plasmakonzentration - $\text{T}_{1/2}$ – Terminale Eliminationshalbwertszeit
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Da es sich um eine exploratorische Studie handelt, basiert die Wahl der Fallzahl auf pragmatischen Gründen. Eine Anzahl von

		8 Patienten pro Behandlungsarm wird als ausreichend angenommen, um erste Hinweise auf Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Bulevirtid als Vorbehandlung oder in Kombination mit Peginterferon alfa-2a zu liefern.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Während der Studie wurde eine Zwischenanalyse durchgeführt, nachdem alle 24 Patienten die ersten 24 Wochen der Studienbehandlung abgeschlossen hatten. Die Datenanalyse umfasste Demographie und weitere Baseline-Charakteristika der randomisierten Patienten sowie im Studienprotokoll geplante Wirksamkeits- und Sicherheitsuntersuchungen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden den Behandlungen anhand eines von einem Biostatistiker erstellten Randomisierungsliste zugeordnet. Die Zuordnung eines Patienten zu einer Randomisierungsnummer erfolgt mittels Randomisierungsumschlägen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte zur Baseline-Visite (Tag 0). Es handelt sich um eine offene Studie. Die Behandlungsfolge wurde nicht geheim gehalten.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Patienten wurden den Behandlungen anhand einer Randomisierungsliste zugeordnet, welche von einem Biostatistiker erstellt wurde, der unabhängig von dem Team war, das die Patienten rekrutierte. Der Zugang zur Randomisierungsliste war auf das Personal des Auftragsforschungsinstituts (CRO) beschränkt. Die Zuordnung eines teilnahmeberechtigten Patienten zu einer Randomisierungsnummer erfolgt mittels Randomisierungsumschlägen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine offene Studie. Es wurde keine Verblindung vorgenommen.

11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Folgende Patientenpopulationen wurden für die statistischen Analysen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle randomisierten Patienten: Diese Population wurde für die Patientendisposition und die Tabellen der Baseline-Daten verwendet. - Sicherheits-Analyseset: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Diese Population wurde für Sicherheits- und Verträglichkeitsauswertungen verwendet. - Vollständiges Analyseset: Alle Patienten des Sicherheitssets. <p>Für deskriptive Statistik wurden kontinuierliche Daten in Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum, Maximum und Anzahl der Beobachtungen zusammengefasst. Kategorische Daten wurden in Anzahl der Patienten, für die es zum entsprechenden Zeitpunkt Daten gibt, Häufigkeits- und Prozentangaben zusammengefasst.</p> <p>Bei der deskriptiven Statistik der virologischen Daten wurde zu jedem Null- (negativen) Ergebnis der Wert 1 addiert, um nach log-Transformation den Wert 0 zu erhalten.</p> <p>Das virologische und biochemische Ansprechen zu den relevanten Zeitpunkten wurde durch den Vergleich der Anteile der Patienten mit Ansprechen analysiert; jeder Vergleich erfolgte mit dem exakten Fisher-Test mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$, sowie mit der Berechnung des zweiseitigen 95%-Konfidenzintervalls für das Odds-Ratio mittels logistischer Regression, wenn zutreffend. Patienten mit fehlenden Werten zur relevanten Visite wurden als Non-Responder betrachtet, sofern nicht anderweitig in den entsprechenden statistischen Tabellen angegeben.</p> <p>Für alle Vergleiche zwischen Behandlungsgruppen wurden die geschätzten p-Werte deskriptiv dargestellt.</p> <p>Die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit umfasste die Beurteilung von unerwünschten Ereignissen, Vitalparametern, körperlicher Untersuchung, EKG-Daten, und Laboruntersuchungen. Unerwünschte Ereignisse wurden nach SOC, Kodierungsbegriff und Behandlungsarm zusammengefasst. Vitalparameter, EKG- und Labordaten und Werte der Veränderung gegenüber Baseline wurden anhand des Zeitpunktes der Erhebung und nach Behandlungsarm zusammengefasst.</p> <p>Patientenindividuelle Listings aller Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten wurden ebenfalls zur Verfügung gestellt. Alle Ausgaben wurden mittels SAS® Version 9.3 und SPSS® Version 21.0 erzeugt.</p> <p>Während der Studie wurde eine Zwischenanalyse durchgeführt, nachdem alle 24 Patienten die ersten 24 Wochen der Studienbehandlung abgeschlossen hatten. Die Datenanalyse umfasste Demographie und weitere Baseline-Charakteristika der</p>

		randomisierten Patienten, sowie im Studienprotokoll geplante Wirksamkeits- und Sicherheitsuntersuchungen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die Beurteilung der Wirksamkeit war das Hauptanalyseset das vollständige Analyseset. Als Sensitivitätsanalyse wurden die Ansprechraten unter Ausschluss der Patienten mit negativen Baseline-Werten (für virologisches Ansprechen) und der Patienten mit normalen Baseline-ALT-Werten (für biochemisches Ansprechen) berechnet. Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Insgesamt wurden 25 Patienten gescreent und 24 wurden in drei Behandlungsgruppen mit je 8 Patienten randomisiert. Ein Patient wurde als Screening-Versager betrachtet, da er das Einschlusskriterium 4 nicht erfüllte. Vier Patienten brachen die Studie aufgrund von Kontaktverlust ab und ein Patient brach die Studie nach dem Ermessen des Prüfarztes ab. Siehe Flow-Chart.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Arm A: Bulevirtid für 24 Wochen, PegIFN α für 48 Wochen a) n = 8 b) n = 8 (mindestens eine Dosis), n = 7 (vollständige Behandlung) c) n = 8 Arm B: Bulevirtid mit PegIFN α für 24 Wochen, PegIFN α für 24 Wochen a) n = 8 b) n = 8 (mindestens eine Dosis), n = 6 (vollständige Behandlung) c) n = 8 Arm C: BSC mit PegIFN α für 48 Wochen a) n = 8 b) n = 8 (mindestens eine Dosis), n = 8 (vollständige Behandlung) c) n = 8
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Arm A: Ein Patient brach die Studie aufgrund von Kontaktverlust ab (letzte Visite: Woche 40). Arm B: Ein Patient brach die Studie aufgrund des Verlustes des Kontakts mit der letzten durchgeführten Visite in Woche 32 ab; ein weiterer Patient brach die Studie nach Ermessen des Prüfarztes mit der letzten durchgeführten Visite in Woche 8 ab. Arm C: Zwei Patienten brachen die Studie aufgrund des Verlustes des Kontakts mit jeweils der letzten durchgeführten Visite in Woche 60 ab.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (erste Visite des ersten Patienten): 13.02.2014 Studienende (letzte Visite des letzten Patienten): 01.01.2016
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet	Die Studie wurde wie geplant beendet.

	wurde	
a: nach CONSORT 2010. AFP: Alpha-Fetoprotein, ALT: Alanin-Aminotransferase, cccDNA: Kovalent geschlossene zirkuläre Desoxyribonukleinsäure, CRO: Auftragsforschungsinstitut, DNA: Desoxyribonukleinsäure, EKG: Elektrokardiogramm, HBeAg: Hepatitis-B-Virus-e-Antigen , HBsAg: Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigen, HBV: Hepatitis-B-Virus, HCC: hepatozelluläres Karzinom, HCV: Hepatitis-C-Virus , HDV: Hepatitis-Delta-Virus, HIV: Humanes Immundefizienz-Virus, NTCP: Na ⁺ -Taurocholat-kotransportierendes Polypeptid, PCR: Polymerase-Kettenreaktion, PD: Pharmakodynamik, Peginterferon alfa-2a: Pegyliertes Interferon-alfa-2a, PegIFN α - α : Pegyliertes Interferon α , PK: Pharmakokinetik, PMBC: mononukleäre Zellen des peripheren Blutes, RNA: Ribonukleinsäure, SD: Standardabweichung, SOC: Systemorganklassen, ULN: Obergrenze für die Normalwerte		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

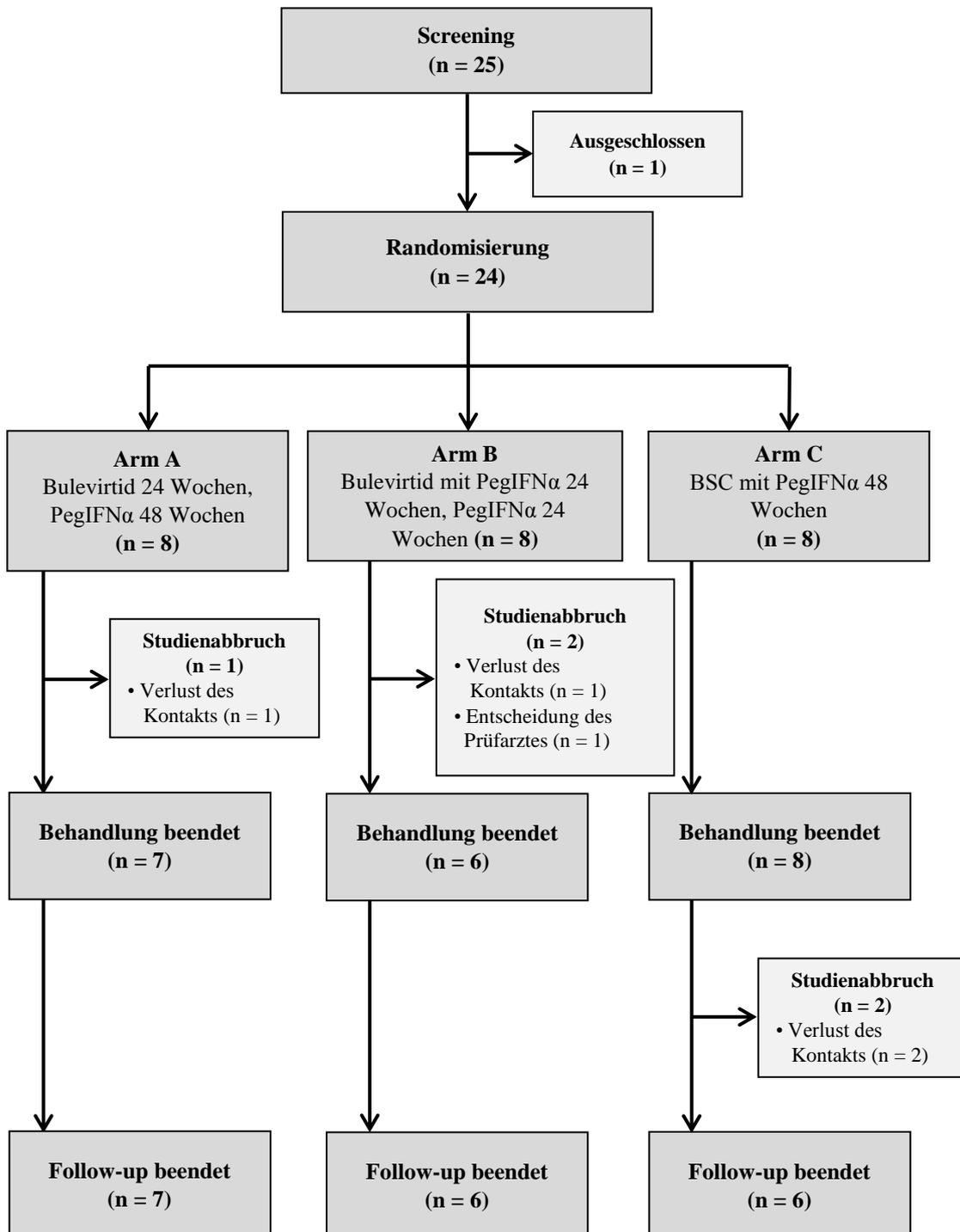


Abbildung 4-16: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie MYR 201 [HDV]

PegIFNα: Peginterferon alfa-2a; w: Wochen.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-115 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MYR 202

Studie: MYR 202

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report) MYR 202 Finale Version 1.0 (10.09.2019)	A
clinicaltrials.gov-Eintrag NCT03546621 zur Studie MYR 202	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich bei der Studie MYR 202 um eine aktiv kontrollierte, randomisierte, offene Studie. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1 in vier Behandlungsgruppen randomisiert:

- Gruppe A: Bulevirtid 2 mg für 24 Wochen mit HBV-Begleittherapie Tenofovir, 24-wöchiger Follow-up-Zeitraum mit Tenofovir-Behandlung
- Gruppe B: Bulevirtid 5 mg für 24 Wochen mit HBV-Begleittherapie Tenofovir, 24-wöchiger Follow-up-Zeitraum mit Tenofovir-Behandlung
- Gruppe C: Bulevirtid 10 mg für 24 Wochen mit HBV-Begleittherapie Tenofovir, 24-wöchiger Follow-up-Zeitraum mit Tenofovir-Behandlung
- Gruppe D: Behandlung mit BSC mit HBV-Begleittherapie Tenofovir für 48 Wochen

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten wurden den Behandlungen anhand einer Randomisierungsliste zugeordnet, die durch permutierte Block-Randomisierung generiert wurde.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte mittels eines interaktiven Webdialogsystems (IWRS).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Es wurde keine Verblindung vorgenommen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Es wurde keine Verblindung vorgenommen.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung der Endpunkte, da alle Analysen nach einem präspezifizierten statistischen Analyseplan durchgeführt wurden.

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MYR 202 ist eine randomisierte, offene Parallelgruppenstudie. Die Randomisierung erfolgte anhand einer Randomisierungsliste mittels IWRS. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die verdeckte Gruppenzuteilung waren damit gewährleistet. Die Patienten und die behandelnden Personen waren nicht verblindet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt. Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotential der Studie MYR 202 wird daher als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: „Mortalität: Gesamtüberleben“

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Weniger als 5 % der Patienten wurden aus der ITT-Population ausgeschlossen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle Analysen nach einem *a priori* definierten statistischen Analyseplan durchgeführt wurden. Der Endpunkt wurde anhand klar definierter, objektiver Kriterien erhoben.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lagen keine sonstigen Aspekte vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Weniger als 5 % der Patienten wurden aus der ITT-Population ausgeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter statistischer Analyseplan vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird insgesamt als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: „Morbidity: Virologisches Ansprechen“****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Weniger als 5 % der Patienten wurden aus der ITT-Population ausgeschlossen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle Analysen nach einem *a*

priori definierten statistischen Analyseplan durchgeführt wurden. Der Endpunkt wurde anhand klar definierter, objektiver Kriterien erhoben.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lagen keine sonstigen Aspekte vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Weniger als 5 % der Patienten wurden aus der ITT-Population ausgeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter statistischer Analyseplan vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird insgesamt als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: „Morbidity: Biochemisches Ansprechen (ALT)“

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Weniger als 5 % der Patienten wurden aus der ITT-Population ausgeschlossen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle Analysen nach einem *a priori* definierten statistischen Analyseplan durchgeführt wurden. Der Endpunkt wurde anhand klar definierter, objektiver Kriterien erhoben.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lagen keine sonstigen Aspekte vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Weniger als 5 % der Patienten wurden aus der ITT-Population ausgeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter statistischer Analyseplan vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird insgesamt als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: „Morbidity: Fibrose“

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Abweichung von der ITT-Population betrug mehr als 5 %.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle Analysen nach einem *a priori* definierten statistischen Analyseplan durchgeführt wurden. Der Endpunkt wurde anhand klar definierter, objektiver Kriterien erhoben.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lagen keine sonstigen Aspekte vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Die Abweichung von der ITT-Population betrug mehr als 5 %. Es lag ein *a priori* definierter statistischer Analyseplan vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird insgesamt als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse“****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Weniger als 5 % der Patienten wurden aus der ITT-Population ausgeschlossen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine offene Studie handelt, kann eine ergebnisabhängige Berichterstattung nicht vollständig ausgeschlossen werden.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lagen keine sonstigen Aspekte vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Alle Patienten der ITT-Population wurden in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird insgesamt als hoch eingestuft, da es sich um eine offene Studie handelt und daher eine ergebnisabhängige Berichterstattung nicht vollständig ausgeschlossen werden kann.

Tabelle 4-116 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MYR 203

Studie: MYR 203**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report) MYR 203 Gruppen A – D Finale Version 1.0 (11.09.2019)	A
clinicaltrials.gov-Eintrag NCT02888106 zur Studie MYR 203	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich bei der Studie MYR 203 um eine aktiv kontrollierte, randomisierte, offene Studie. Die Patienten wurden in der ersten Phase im Verhältnis 1:1:1:1 in vier

Behandlungsgruppen randomisiert:

- Gruppe A: BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α
 - Gruppe B: Bulevirtid (2 mg) mit HBV-Begleittherapie PegIFN α
 - Gruppe C: Bulevirtid (5 mg) mit HBV-Begleittherapie PegIFN α
 - Gruppe D: Bulevirtid (2 mg) ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α
-

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Initial wurde die Randomisierung der Patienten in die Gruppen A – C im Verhältnis 1:1:1 (Gruppe A: BSC mit HBV-Begleittherapie PegIFN α ; Gruppe B: Bulevirtid 2 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α ; Gruppe C: Bulevirtid 5 mg mit HBV-Begleittherapie PegIFN α) mittels interaktivem Webdialogsystem durchgeführt. Im Amendment zum Studienprotokoll in der Version 2.0 (Genehmigung der Ethikkommissionen 08.09.2016 – 30.09.2017, je nach Studienzentrum) wurde die Gruppe D (Bulevirtid 2 mg ohne HBV-Begleittherapie PegIFN α) hinzugefügt. Dafür wurde die Randomisierung angepasst, so dass zum Rekrutierungsende je 15 Patienten pro Gruppe eingeschlossen waren. Die für die Nutzenbewertung nicht relevanten Gruppen E und F mit Bulevirtid in einer Dosierung von 10 mg / Tag wurden mit dem Amendment zu Version 4.0 des Studienprotokolls eingeführt. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die verdeckte Gruppeneinteilung waren damit auch bei dem versetzten Einfügen der Gruppe D gewährleistet.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte mittels eines interaktiven Webdialogsystems (IWRs).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Es wurde keine Verblindung vorgenommen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Es wurde keine Verblindung vorgenommen.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung der Endpunkte, da alle Analysen nach einem präspezifizierten statistischen Analyseplan durchgeführt wurden.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MYR 203 ist eine randomisierte, offene Parallelgruppenstudie. Die Randomisierung erfolgte anhand einer Randomisierungsliste mittels IWRS. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die verdeckte Gruppenzuteilung waren damit gewährleistet. Die Patienten und die behandelnden Personen waren nicht verblindet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt. Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial der Studie MYR 203 wird daher als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: „Mortalität: Gesamtüberleben“****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten der ITT-Population wurden in die Analyse eingeschlossen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle Analysen nach einem *a priori* definierten statistischen Analyseplan durchgeführt wurden. Der Endpunkt wurde anhand klar definierter, objektiver Kriterien erhoben.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lagen keine sonstigen Aspekte vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Alle Patienten der ITT-Population wurden in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter statistischer Analyseplan vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird insgesamt als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: „Morbidity: Virologisches Ansprechen“

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten der ITT-Population wurden in die Analyse eingeschlossen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle Analysen nach einem *a priori* definierten statistischen Analyseplan durchgeführt wurden. Der Endpunkt wurde anhand klar definierter, objektiver Kriterien erhoben.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lagen keine sonstigen Aspekte vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Alle Patienten der ITT-Population wurden in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter statistischer Analyseplan vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird insgesamt als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: „Morbidity: Biochemisches Ansprechen (ALT)“

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten der ITT-Population wurden in die Analyse eingeschlossen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle Analysen nach einem *a priori* definierten statistischen Analyseplan durchgeführt wurden. Der Endpunkt wurde anhand klar definierter, objektiver Kriterien erhoben.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lagen keine sonstigen Aspekte vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Alle Patienten der ITT-Population wurden in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter statistischer Analyseplan vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird insgesamt als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: „Morbidity: Fibrose“****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Abweichung von der ITT-Population betrug mehr als 5 %.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle Analysen nach einem *a priori* definierten statistischen Analyseplan durchgeführt wurden. Der Endpunkt wurde anhand klar definierter, objektiver Kriterien erhoben.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lagen keine sonstigen Aspekte vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Die Abweichung von der ITT-Population betrug mehr als 5 %. Es lag ein *a priori* definierter statistischer Analyseplan vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird insgesamt als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse“****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten der ITT-Population wurden in die Analyse eingeschlossen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine offene Studie handelt, kann eine ergebnisabhängige Berichterstattung nicht vollständig ausgeschlossen werden.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lagen keine sonstigen Aspekte vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Alle Patienten der ITT-Population wurden in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird insgesamt als hoch eingestuft, da es sich um eine offene Studie handelt und daher eine ergebnisabhängige Berichterstattung nicht vollständig ausgeschlossen werden kann.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht

randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
