Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bulevirtid (Hepcludex®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 4A

Zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-D-Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 01.09.2025

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... 1
Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 9
Abkürzungsverzeichnis ... 12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 17
4.2 Methodik ... 35
4.2.1 Fragestellung ... 35
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 37
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 41
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 41
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 42
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 44
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 45
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 45
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 47
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 47
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 48
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 61
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 62
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 63
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 65
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 67
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 67
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 67
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 67
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 70
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 73
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 74
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 75
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 76
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 76
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 90
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 92
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 92
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT ... 95
4.3.1.3.1.2 Virologisches und biochemisches Ansprechen – RCT ... 97

4.3.1.3.1.3 EQ-VAS – RCT ... 118
4.3.1.3.1.4 FSS – RCT ... 123
4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: HQLQ – RCT ... 127
4.3.1.3.1.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 146
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 171
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 ... 205
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 ... 212
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 ... 213
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 ... 216
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 233
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 234
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 234
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 234
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 234
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 234
4.6 Referenzliste ... 242
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 252

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 256
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 258
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 259
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 268
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 303
Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen 328

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzen von BLV gegenüber der zVT bei erwachsenen Patienten auf Endpunktebene (MYR301 zum Ende vergleichender Behandlungszeitraum zu Woche 48) ... 19

Tabelle 4-2: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von BLV zur zVT bei erwachsenen Patienten ... 38

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zbAM ... 68

Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zbAM ... 70

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zbAM ... 74

Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zbAM ... 75

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zbAM ... 76

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zbAM ... 77

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zbAM ... 79

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie MYR301 (SAS) – demografische und krankheitsbeschreibende Charakteristika[a] aus RCT mit dem zbAM ... 79

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie MYR202 (SAS) – demografische Charakteristika[a] aus RCT mit dem zbAM ... 81

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie MYR301 – Patientendisposition[a] – RCT mit dem zbAM ... 84

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie MYR202 – Patientendisposition[a] – RCT mit dem zbAM ... 84

Tabelle 4-14: Begleittherapien, die bei ≥10% der Patienten innerhalb der ersten 48 Wochen verabreicht wurden (SAS) ... 89

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zbAM ... 91

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zbAM ... 92

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Mortalität ... 95

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zbAM ... 96

Tabelle 4-19: Operationalisierung von virologischem und biochemischen Ansprechen ... 97

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kombiniertes Ansprechen (HDV-RNA und ALT-Normalisierung) in RCT mit dem zbAM ... 100

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Ansprechen aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS) ... 101

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Ansprechen aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR202, FAS) ... 102

Tabelle 4-23: Ergebnisse für die HDV-RNA-Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS) 104
Tabelle 4-24: Ergebnisse für die HDV-RNA-Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR202, FAS) 106
Tabelle 4-25: Ergebnisse für die ALT-Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS) 107
Tabelle 4-26: Ergebnisse für ALT-Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR202, FAS) 109
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Ansprechen (ergänzend) aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS) 110
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Ansprechen (ergänzend) aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR202, FAS) 111
Tabelle 4-29: Ergebnisse der HBV-DNA-Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS) 112
Tabelle 4-30: Ergebnisse der HBV-DNA-Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR202, FAS) 114
Tabelle 4-31: Ergebnisse für HBsAg-Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS) 115
Tabelle 4-32: Ergebnisse für HBsAg-Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR202, FAS) 117
Tabelle 4-33: Operationalisierung von EQ-VAS 118
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-VAS in RCT mit dem zbAM 119
Tabelle 4-35: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des EQ-VAS nach Erhebungszeitraum (Studie MYR301, FAS) 119
Tabelle 4-36: Ergebnisse für EQ-VAS-Verbesserung aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS) 120
Tabelle 4-37: Ergebnisse für EQ-VAS-Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS) 120
Tabelle 4-38: Operationalisierung von FSS 123
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FSS in RCT mit dem zbAM 123
Tabelle 4-40: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des FSS nach Ergebungszeitpunkt (Studie MYR301, FAS) 124
Tabelle 4-41: Ergebnisse für FSS-Verbesserung aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS) 124
Tabelle 4-42: Ergebnisse für FSS-Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS) 125
Tabelle 4-43: Operationalisierung von HQLQ 127
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HQLQ in RCT mit dem zbAM 128
Tabelle 4-45: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des HQLQ (SF-36) nach Ergebungszeitpunkt (Studie MYR301, FAS) 128

Tabelle 4-46: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) nach Ergebungszeitpunkt (Studie MYR301, FAS) 130
Tabelle 4-47: Ergebnisse für HQLQ (SF-36) Verbesserung aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS) 131
Tabelle 4-48: Ergebnisse für HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) Verbesserung aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS) 133
Tabelle 4-49: Ergebnisse für HQLQ (SF-36) Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS) 134
Tabelle 4-50: Ergebnisse für HQLQ (SF-36) Veränderung zu Woche 144 im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS) 135
Tabelle 4-51: Ergebnisse für HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS) 142
Tabelle 4-52: Ergebnisse für HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) Veränderung zu Woche 144 im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS) 142
Tabelle 4-53: Operationalisierung von UE 146
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zbAM 148
Tabelle 4-55: Ergebnisse für UE (Gesamtraten) aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, SAS) 149
Tabelle 4-56: Ergebnisse für UE (Gesamtraten) aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR202, SAS) 150
Tabelle 4-57: Ergebnisse für UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, SAS) 151
Tabelle 4-58: Ergebnisse für UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR202, SAS) 152
Tabelle 4-59: Ergebnisse für UESI (jeglichen Schweregrads) aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, SAS) 154
Tabelle 4-60: Ergebnisse für UESI (SUE) aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, SAS) 157
Tabelle 4-61: Ergebnisse für UESI (Schwere UE [CTCAE-Grad ≥3]) aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, SAS) 159
Tabelle 4-62: Ergebnisse für UESI aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR202, SAS) 161
Tabelle 4-63: Ergebnisse für jegliche UE (ergänzend) nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, SAS) 163
Tabelle 4-64: Ergebnisse für jegliche UE (ergänzend) nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR202, SAS) 166
Tabelle 4-65: Ergebnisse für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, SAS) 169
Tabelle 4-66: Ergebnisse für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR202, SAS) 170
Tabelle 4-67: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR202, SAS) 170

Tabelle 4-68: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Studie MYR301) 173
Tabelle 4-69: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt (Studie MYR301) 175
Tabelle 4-70: Präspezifizierte und die für die Nutzenbewertung herangezogenen Subgruppenvariablen 190
Tabelle 4-71: Ergebnisse für ALT-Veränderung aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS) 193
Tabelle 4-72: Ergebnisse für EQ-VAS-Veränderung aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS) 195
Tabelle 4-73: Ergebnisse für HQLQ (SF-36) Verbesserung aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS) 196
Tabelle 4-74: Ergebnisse für HQLQ (SF-36) Veränderung aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS) 198
Tabelle 4-75: Ergebnisse für HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) Veränderung aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS) 203
Tabelle 4-76: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 206
Tabelle 4-77: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 207
Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 207
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 208
Tabelle 4-80: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 208
Tabelle 4-81: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 210
Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 211
Tabelle 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 211
Tabelle 4-84: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 212
Tabelle 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 214
Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 214
Tabelle 4-87: Ausmaß des Zusatznutzen von BLV gegenüber der zVT bei erwachsenen Patienten auf Endpunktebene (MYR301 zum Ende vergleichender Behandlungszeitraum zu Woche 48) 218
Tabelle 4-88: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 233
Tabelle 4-89 (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 10. Juli 2025 253

Tabelle 4-90 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 bis heute: 10. Juli 2025 254
Tabelle 4-91 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: Juni 2025 255
Tabelle 4-92 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM 259
Tabelle 4-93 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM 259
Tabelle 4-94: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MYR301 268
Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MYR202 284
Tabelle 4-96 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MYR301 304
Tabelle 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MYR202 312
Tabelle 4-98 (Anhang): UESI Knochenereignisse und Verlust von Knochendichte – Gilead MST-List 328
Tabelle 4-99 (Anhang): UESI Ausgewählte medizinische Ereignisse – Gilead MST-List 333
Tabelle 4-100 (Anhang): Spezifikationen zu MedDRA-PT bzgl. Erkrankungsbezogener Ereignisse und Leber-assoziierte klinische Ereignisse 334

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Inzidenz und Prävalenz des Auftretens abnormer Träume in den Studien GS102 (EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF) und GS103 (EVG/COBI/FTC/TDF vs. ATV/r+FTC/TDF) 27

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM 72

Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM BLV 73

Abbildung 4: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für die Veränderung der HDV-RNA aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum)..... 105

Abbildung 5: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für die Veränderung der HDV-RNA aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – bis Woche 144) 105

Abbildung 6: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für die Veränderung der HDV-RNA (Behandlungsende mit BLV nach 24 Wochen) aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR202, FAS) 107

Abbildung 7: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für Veränderung der ALT aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum)..... 108

Abbildung 8: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für Veränderung der ALT aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – bis Woche 144) 109

Abbildung 9: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für Veränderung der ALT (Behandlungsende mit BLV nach 24 Wochen) aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR202, FAS) 110

Abbildung 10: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für Veränderung der HBV-DNA aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum)..... 113

Abbildung 11: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Veränderung der HBV-DNA (Behandlungsende mit BLV nach 24 Wochen) aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR202, FAS) 115

Abbildung 12: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für HBsAg-Veränderung aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum)..... 116

Abbildung 13: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der HBsAg-Veränderung (Behandlungsende mit BLV nach 24 Wochen) aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR202, FAS) 117

Abbildung 14: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der EQ-VAS aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum)..... 122

Abbildung 15: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der FSS-Änderung aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum)..... 126

Abbildung 16: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der mittleren Veränderung des körperlichen Summenscores aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum) 137

Abbildung 17: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der mittleren Veränderung des psychischen Summenscores aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum) 137

Abbildung 18: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der mittleren Veränderung des Scores körperliche Funktionsfähigkeit aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum) 138

Abbildung 19: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der mittleren Veränderung des Scores körperliche Rollenfunktion aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum) 138

Abbildung 20: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der mittleren Veränderung des Scores körperliche Schmerzen aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum) 139

Abbildung 21: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der mittleren Veränderung des Scores allgemeine Gesundheitswahrnehmung aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum) 139

Abbildung 22: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der mittleren Veränderung des Scores Vitalität aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum) 140

Abbildung 23: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der mittleren Veränderung des Scores soziale Funktionsfähigkeit aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum) 140

Abbildung 24: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der mittleren Veränderung des Scores emotionale Rollenfunktion aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum) 141

Abbildung 25: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der mittleren Veränderung des Scores psychisches Wohlbefinden aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum) 141

Abbildung 26: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der mittleren Veränderung des Scores gesundheitliche Probleme aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum) 144

Abbildung 27: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der mittleren Veränderung des Scores positives Wohlbefinden aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum) 144

Abbildung 28: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der mittleren Veränderung des Scores Hepatitis-spezifische gesundheitliche Probleme aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum) 145

Abbildung 29: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der mittleren Veränderung des Scores Hepatitis-spezifische Einschränkungen aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum) 145

Abbildung 30: Inzidenz und Prävalenz des Auftretens abnormer Träume in den Studien GS102 (EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF) und GS103 (EVG/COBI/FTC/TDF vs. ATV/r+FTC/TDF) 227

Abbildung 31 (Anhang): Flow-Chart der Studie MYR301 283

Abbildung 32 (Anhang): Flow-Chart der Studie MYR202 302

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
/r	Geboostert mit Ritonavir
1-OHMDL	1-Hydroxymidazolam
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ADA	Anti-Drug-Antikörper
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
ATV	Atazanavir
AUC	Area under the Curve
BLV	Bulevirtid
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
CD	Cluster of Differentiation
COBI	Cobicistat
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-Krankheit (Coronavirus Disease) 2019
CRF	Case Report Form
CSP	Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTFG	Clinical Trials Facilitation and Coordination Group
CYP3A	Cytochrom P450 Isoenzym 3A
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DME	Designated Medical Event
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EASL	European Association for the Study of the Liver
EFV	Efavirenz
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EQ-5D-3L	European Quality of Life 5 Dimensions 3 Levels

Abkürzung	Bedeutung
EQ-VAS	European Quality of Life Visual Analogue Scale
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EVG	Elvitegravir
FAS	Full-Analysis-Set
FDA	Food and Drug Administration
FSS	Fatigue Severity Scale
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HBeAg	Hepatitis-B-e-Antigen
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächen (Surface)-Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDAg	Hepatitis-D-Antigen
HDIN	Hepatitis Delta International Network
HDV	Hepatitis-D-Virus
HIDIT	Hep-Net International Delta Hepatitis Intervention Trial
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLGT	High Level Group Term
HQLQ	Hepatitis Quality of Life Questionnaire™
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICF	Einwilligungserklärung (Informed Consent Form)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IFN	Interferon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
IU	International Unit
IWRS	Interactive Web Response System
KI/CI	Konfidenzintervall
(L)LOD	(Untere) Nachweisgrenze ([Lower] Limit of Detection)
LOCF	Last Observation Carried Forward

Abkürzung	Bedeutung
LS-MW	Kleinste-Quadrate (Least-Squares)-Mittelwert
LS-MWD	Kleinste-Quadrate (Least-Squares)-Mittelwertdifferenz
MCS	Mental Component Summary
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
mITT	Modifiziertes Intention-to-Treat
MMRM	Mixed Effect Model Repeat Measurement
MST	MedDRA Search Term
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NA	Nicht auswertbar
N.D.	Nicht durchgeführt
NB	Nicht berechnet
NTCP	Natriumtaurocholat-Co-Transport-Polypeptid
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PCS	Physical Component Summary
PEG-IFN	Peginterferon alfa
PK	Pharmakokinetik
PKCAS	Pharmakokinetik-Konzentration-Analyseset
PP	Per Protocol
PPAS	Per-Protocol-Analyseset
PT	Preferred Term
Q	Quartil
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RR	Relatives Risiko
s.c.	Subkutan
SAP	Statistischer Analyseplan

Abkürzung	Bedeutung
SAS	Safety-Analysis-Set
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SF	Short Form
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained Virological Response)
TAF	Tenofoviralafenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat) (300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechen 245 mg Tenofovirdisoproxil)
TFV	Tenofovir
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	Oberer Normwert (Upper Limit of Normal)
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
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.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Bulevirtid (BLV). Gemäß Fachinformation findet BLV Anwendung in der Behandlung einer chronischen Hepatitis-D-Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-Ribonukleinsäure (RNA) getestet wurden.

Die Fragestellung, die im vorliegenden Anwendungsgebiet untersucht wird, bezieht sich auf erwachsene Patienten, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden[1].

Bei BLV handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Der Orphan-Drug-Status wurde am 29. Mai 2020 durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) bestätigt. Die bedingte (Erst-)Zulassung von BLV im Anwendungsgebiet der erwachsenen Patienten mit HDV-Infektion erfolgte am 31. Juli 2020 und im entsprechenden Nutzenbewertungsverfahren hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) BLV als Orphan Drug mit Beschluss vom 18. Februar 2021 – befristet bis zum 1. Juni 2025 – einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zugesprochen. Am 18. Juli 2023 hat die EMA die bedingte Zulassung von BLV in eine reguläre umgewandelt.

Die aufgrund der Befristung erforderliche Neubewertung von BLV im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde am 18. Juni 2025 vom G-BA aufgrund der Überschreitung der Umsatzgrenze von 30 Millionen Euro (basierend auf dem Apothekenverkaufspreis einschließlich Mehrwertsteuer) über einen Zeitraum von zwölf Kalendermonaten eingestellt (Vorgangsnummer 2025-06-01-D-1205) und eine Neubewertung veranlasst (Start des Verfahrens: 1. September 2025). Unabhängig davon handelt es sich bei BLV weiterhin um ein Orphan Drug.

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung im Anwendungsgebiet der chronischen HDV-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden, hat am 28. Juni 2023 (Beratungsanforderung 2023-B-098) stattgefunden. Als

[1] Bis zum Zeitpunkt der Zulassungserweiterung am 25. November 2024 bestand für das zu bewertende Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung in folgendem Anwendungsgebiet: Hepcludex® wird angewendet zur Behandlung einer chronischen HDV-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden.
Mit der Zulassungserweiterung am 25. November 2024 und entsprechender Umformulierung der Indikation erhält dieses Anwendungsgebiet auch die Teilpopulation der Kinder und Jugendlichen (≥3 bis <18 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥10 kg), die in dem vorliegenden Dossier in Modul 3B und 4B dargestellt werden.

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

Die zu bewertende Intervention BLV soll einmal täglich in einer Dosierung von 2 mg durch Injektion subkutan (s.c.) verabreicht werden.

Die Nutzenbewertung erfolgt, sofern verfügbar, nach den patientenrelevanten Endpunkten Mortalität, Morbidität (beispielsweise virologisches und biochemisches Ansprechen), gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Datenquellen

Die Identifizierung der für die Nutzenbewertung geeigneten Studien erfolgte über firmeninterne Informationsquellen der Gilead Sciences GmbH, eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) sowie eine Studienregisterrecherche in den Portalen clinicaltrials.gov, European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) und International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP).

Als Datenquellen dienen, sofern verfügbar, Studienberichte inklusive Appendizes und zusätzlich, wenn möglich, post-hoc durchgeführte Zusatzanalysen der relevanten Studien. Datenquellen für Studien, die ausschließlich über die bibliografische Literaturrecherche oder die systematische Studienregistersuche identifiziert werden, sind Publikationen und Registereinträge. Für schon identifizierte Studien werden außerdem Datenquellen auf der Seite des G-BA, der EMA und des Arzneimittel-Informationssystems (AMIce) gesucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Einschlusskriterien für die einzuschließenden Studien wurden wie folgt definiert:

- Population: Erwachsene Patienten mit einer chronischen HDV-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden
- Intervention: BLV gemäß Fachinformation
- Vergleichstherapie: BSC
- Endpunkte: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
- Studientyp: Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
- Studiendauer: ≥48 Wochen
- Publikationstyp: Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht

Ausschlusskriterium ist jeweils das Nichterfüllen von mindestens einem der definierten Einschlusskriterien.

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

Die eingeschlossene Studie wurde mittels CONSORT-Kriterien beschrieben und das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene wurde gemäß den Vorgaben aus Anhang 4-F bewertet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Bewertung des Zusatznutzens für erwachsene Patienten mit einer chronischen HDV-Infektion wurde eine relevante RCT identifiziert, die BLV (Intervention gemäß Fachinformation) mit der vom G-BA festgelegten zVT direkt vergleicht: Die Studie MYR301. Ergänzend werden die Ergebnisse der RCT MYR202 dargestellt, die ebenfalls den Vergleich BLV mit der zVT BSC untersucht. Der kontrollierte Vergleich über 24 Wochen in der Studie MYR202 wird jedoch für das vorliegende Anwendungsgebiet als zu kurz beurteilt und die Ergebnisse werden entsprechend nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Es werden Ergebnisse zu allen relevanten Endpunkten zu Woche 48 (MYR301) und ergänzend zu Woche 24 (MYR202) für die Gesamtpopulation und getrennt nach Subgruppen dargestellt.

Im Folgenden wird die Ableitung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zusammenfassend dargestellt. Dabei werden nur die Endpunkte berücksichtigt, bei denen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt und die damit fazitrelevant sind. Für diese Endpunkte werden die Ergebnisse in der Gesamtpopulation und – sofern fazitrelevant – zusätzlich Ergebnisse in den Subgruppen dargestellt.

Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzen von BLV gegenüber der zVT bei erwachsenen Patienten auf Endpunktebene (MYR301 zum Ende vergleichender Behandlungszeitraum zu Woche 48)

	Effektschätzer bzw. SMD [95%-KI], p-Wert	**Ausmaß des Zusatznutzen** **Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen**
Mortalität		
Mortalität	**Anteil verstorbener Patienten** Es ist kein Patient verstorben.	Kein Zusatznutzen ableitbar
Morbidität		
Ansprechen	**Kombiniertes Ansprechen (HDV-RNA und ALT-Normalisierung)** RR: 22,90 [3,21; 163,42], p=0,0018 *Virologisches Ansprechen (HDV-RNA)* RR: 18,73 [4,77; 73,64], p<0,0001 Abfall der Viruslast um ≥2 log_{10} RR: 18,73 [4,77; 73,64], p<0,0001 Nicht-nachweisbare HDV-RNA	Ausmaß: Erheblicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis

	Effektschätzer bzw. SMD [95%-KI], p-Wert	**Ausmaß des Zusatznutzen** **Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen**
	RR: 13,52 [0,78; 233,76], 0,0733 *Biochemisches Ansprechen* RR: 4,34 [1,95; 9,65], p=0,0003 **Veränderung der HDV-RNA** LS-MWD: -2,60 [-3,09; -2,11], p=<0,0001 SMD: -2,09 [-2,58; -1,60] **Veränderung ALT** LS-MWD: -38,75 [-52,57; -24,92], p=<0,0001 SMD: -1,10 [-1,52; -0,67]	
Symptomatik	**EQ-VAS** *EQ-VAS-Verbesserung* RR: 1,36 [0,74; 2,50], p=0,3191 *EQ-VAS-Veränderung* LS-MWD: 5,31 [0,12; 10,50], p=0,0449 SMD: 0,40 [0,00; 0,80] **FSS** *FSS-Verbesserung* RR: 1,60 [0,90; 2,85], p=0,1103 *FSS-Veränderung* LS-MWD: -0,36 [-0,91; 0,20], p=0,2047 SMD: -0,25 [-0,65; 0,14]	Kein Zusatznutzen ableitbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Allgemeine Lebensqualität	**HQLQ (SF-36) Verbesserung** *Körperlicher Summenscore Verbesserung* RR: 1,39 [0,33; 5,88], p=0,6566 *Psychischer Summenscore Verbesserung* RR: 1,69 [0,77; 3,72], p=0,1915 **HQLQ (SF-36) Veränderung** *Veränderung des körperlichen Summenscore* LS-MWD: 1,42 [-0,63; 3,47], p=0,1734 SMD: 0,27 [-0,12; 0,67] *Veränderung des psychischen Summenscore* LS-MWD: 2,60 [-0,49; 5,69], p=0,0979 SMD: 0,33 [-0,07; 0,73]	Kein Zusatznutzen ableitbar
Hepatitis-spezifische Lebensqualität	**HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) Verbesserung** *Verbesserung der gesundheitlichen Probleme* RR: 1,39 [0,87; 2,22], p=0,1707 *Verbesserung der Hepatitis-spezifischen gesundheitlichen Probleme*	Kein Zusatznutzen ableitbar

	Effektschätzer bzw. SMD [95%-KI], p-Wert	**Ausmaß des Zusatznutzen** **Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen**
	RR: 1,27 [0,86; 1,87], p=0,2317 *Verbesserung der Hepatitis-spezifischen Einschränkungen* RR: 2,08 [0,98; 4,42], p=0,0563 *Verbesserung des positiven Wohlbefindens* RR: 1,04 [0,50; 2,18], p=0,9154 **HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) Veränderung** *Gesundheitliche Probleme Veränderung* LS-MWD: 6,10 [-1,92; 14,12], p=0,1350 SMD: 0,30 [-0,10; 0,70] *Hepatitis-spezifische gesundheitliche Probleme Veränderung* LS-MWD: 9,09 [0,83; 17,35], p=0,0312 SMD: 0,43 [0,03; 0,83] *Hepatitis-spezifische Einschränkungen Veränderung* LS-MWD: 7,60 [0,41; 14,79], p=0,0384 SMD: 0,42 [0,02; 0,81] *Positives Wohlbefinden Veränderung* LS-MWD: 1,39 [-5,92; 8,70], p=0,7074 SMD: 0,08 [-0,32; 0,47]	
Unerwünschte Ereignisse		
SUE	RR: 2,08 [0,19; 22,23], p=0,5440	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	RR: 1,30 [0,37; 4,56], p=0,6811	
Therapieabbrüche aufgrund von UE	Kein Patient brach die Therapie aufgrund von UE ab	
UE, SUE und schwere UE von speziellem Interesse	Lokale Reaktion an der Injektionsstelle / Reaktionen an der Injektionsstelle[b] RR: 19,76 [1,18; 330,58], p=0,0379 Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes RR: 9,37 [1,23; 71,21], p=0,0306 SUE von speziellem Interesse Knochenereignisse und Verlust von Knochendichte (MST): 1 (2,0%) Patient im BLV-Arm Gallensteinbedingte und gallenblasenbedingte Erkrankungen: 1 (2,0) im zVT-Arm Schwere UE von speziellem Interesse Knochenereignisse und Verlust von Knochendichte (MST): 2 (4,1%) Patienten im BLV-Arm	
UE, SUE und schwere UE ohne	Jegliche UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse RR: 1,04 [0,87; 1,25], p=0,6691	

	Effektschätzer bzw. SMD [95%-KI], p-Wert	**Ausmaß des Zusatznutzen** **Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen**
erkrankungs-bezogene Ereignisse	SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse RR: 2,08 [0,19; 22,23], p=0,5440 Schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse RR: 1,30 [0,37; 4,56], p=0,6811	
Jegliche UE nach SOC und PT[a]	SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort RR: 7,81 [1,88; 32,37], p=0,0046 SOC Erkrankungen des Nervensystems RR: 23,92 [1,45; 395,20], p=0,0265 PT Kopfschmerzen RR: 19,76 [1,18; 330,58], p=0,0379 SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes RR: 9,37 [1,23; 71,21], p=0,0306	
SUE nach SOC und PT[a]	Keine SUE nach SOC und PT mit mindestens 5% Inzidenz in einer der Behandlungsgruppen.	
Schwere UE nach SOC und PT[a]	Keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich schwerer UE nach SOC und PT	

a: Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden an dieser Stelle nur fazitrelevante Ergebnisse (signifikanter und relevanter Unterschied in Gesamtpopulation oder Subgruppe) dargestellt.

b: Ereignisse von speziellem Interesse bezüglich Reaktionen an der Injektionsstelle bzw. lokale Reaktionen an der Injektionsstelle werden im Studienprotokoll sowie im ergänzenden SAP zu Woche 144 auf Basis sich überschneidender Spezifizierungen anhand von Schmerz, Empfindlichkeit, Rötung, Verhärtung, Schwellung bzw. dem HLGT anhand von MedDRA Terms festgelegt. Im Ergebnis handelt es sich um die identischen Patienten mit Ereignis und werden daher gemeinsam berichtet.

ALT=Alanin-Aminotransferase, BLV=Bulevirtid, CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events, EQ-VAS=European Quality of Life Visual Analogue Scale, FSS=Fatigue Severity Scale, HDV=Hepatitis-D-Virus, HQLQ=Hepatitis Quality of Life Questionnaire™, HLGT=High Level Group Term, KI=Konfidenzintervall, LS-MWD=Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, MST=MedDRA Search Term, PT=Preferred Term, RNA=Ribonukleinsäure, RR=Relatives Risiko, SAP=Statistischer Analyseplan, SF=Short Form, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, SOC=Systemorganklasse, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Zusatznutzen von BLV gegenüber der zVT (BSC) beschrieben.

Mortalität

Es ist kein Patient während des vergleichenden Behandlungszeitraums der Studie MYR301 (Woche 48) verstorben.

Insgesamt wird **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Morbidität

Kombiniertes Ansprechen (HDV-RNA und ALT-Normalisierung)

Im Hinblick auf das kombinierte Ansprechen, definiert als nicht-nachweisbare HDV-RNA (<Nachweisgrenze) oder ein Abfall der Viruslast um ≥2 log_{10} IU/mL und Normalisierung der Alanin-Aminotransferase (ALT), zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BLV (Relatives Risiko [RR] [95%-Konfidenzintervall, KI]: 22,90 [3,21; 163,42], p=0,0018). Dieser statistisch signifikante Behandlungsunterschied zeigt sich in beiden Teilkomponenten des kombinierten Ansprechens, dem virologischen (RR [95%-KI]: 18,73 [4,77; 73,64], p<0,0001) und dem biochemischen Ansprechen (RR [95%-KI]: 4,34 [1,95; 9,65], p=0,0003), gleichermaßen. Bei 73,5% der Patienten unter BLV konnte mit einem Abfall der Viruslast um ≥2 log_{10} bis Woche 48 ein aussagekräftiges virologisches Ansprechen beobachtet werden. Der anhaltende Therapieeffekt wird von einem sich stetig weiter verbesserten kombinierten und biochemischen Ansprechen untermauert. Im nicht-vergleichenden Behandlungszeitraum bis Woche 144 zeigte sich die nachhaltige Wirksamkeit mit 57,1% der mit BLV behandelten Patienten, die sowohl ein virologisches als auch ein biochemisches Ansprechen erreichten. Zudem hat sich der Anteil der Patienten mit einer nicht-nachweisbaren HDV-RNA zu Woche 144 gegenüber Woche 48 mit 28,6% mehr als verdoppelt. Dies spiegelt den Wirkmechanismus von BLV wider, das nicht-infizierte Hepatozyten nachhaltig vor einer Infektion mit HDV und den klinischen Folgen der Infektion schützt.

Des Weiteren bestätigen sich in der kontinuierlichen Analyse (Mixed Effect Model Repeat Measurement, MMRM) bezüglich der Veränderung der HDV-RNA (LS-MWD [95%-KI], p: -2,60 [-3,09; -2,11], p<0,0001, SMD [95%-KI]: -2,09 [-2,58; -1,60]) und der ALT (LS-MWD [95%-KI], p: -38,75 [-52,57; -24,92], p<0,0001, SMD [95%-KI]: -1,10 [-1,52; -0,67]) die statistisch signifikanten und auch klinisch relevanten Vorteile von BLV gegenüber der zVT BSC. In der Betrachtung des Verlaufs der HDV-RNA bis zu Woche 144 zeigt sich ebenfalls einen anhaltenden Rückgang der HDV-RNA und eine nachhaltige ALT-Normalisierung.

Teilkomponente virologisches Ansprechen (HDV-RNA)

Wenn auch das Ziel der Behandlung das Erreichen einer Viruslast der HDV-RNA unter der Nachweisgrenze ist, stellt bereits der Abfall der Viruslast einen klinisch hochrelevanten Aspekt der Therapie dar und weist auf das Wirken der Behandlung hin. Damit ist der statistisch signifikante Abfall der Viruslast unter BLV ein direkt patientenrelevanter Vorteil für die Patienten. Eine nachweisbare und anhaltende Virämie (HDV-RNA in Blut oder Serum) ist mit dem klinisch ungünstigsten Verlauf und den schwerwiegendsten Langzeitfolgen verbunden. Dabei ist eine HDV-Virämie ein unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung von Zirrhose, Dekompensation, eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) und Tod, und eine höhere Viruslast scheint mit höheren Transaminasen und einem schlechteren klinischen Ergebnis verbunden zu sein: So haben Patienten mit HDV-Virämie beispielsweise ein 3,8-fach und 2,6-fach höheres Risiko für leberbedingte Komplikationen und HCC. Des Weiteren gibt es Hinweise dafür, dass die Krankheitsprogression nicht nur direkt mit der Höhe der HDV-Viruslast zusammenhängt, sondern auch auf eine direkte zytotoxische Wirkung des HDV selbst zurückzuführen ist.

Umgekehrt hat eine Senkung der Viruslast einen positiven Einfluss auf die Krankheitsprogression und verringert das Risiko für die Entwicklung leberbedingter Komplikationen. Dies ist sowohl biologisch plausibel als auch für die vergleichbaren viralen Infektionen mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) und dem Hepatitis-B-Virus (HBV) hinreichend belegt. Auch für die Infektion mit HDV gilt die positive Auswirkung der Senkung der Viruslast auf den Krankheitsverlauf als belegt und der Abfall der Virämie ist nachweislich mit klinischen Vorteilen assoziiert. Versorgungsdaten bestätigen, dass ein virologisches Ansprechen mit einem Rückgang der HDV-RNA bei den meisten Patienten zu einer Verringerung der entzündlichen Aktivität in der Leber führt.

In der Teilkomponente virologisches Ansprechen (HDV-RNA) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BLV (RR [95%-KI]: 18,73 [4,77; 73,64], p<0,0001). Dabei liegt hinsichtlich des Abfalls der Viruslast um ≥2 $\log_{10}$ IU/mL (RR [95%-KI]: 18,73 [4,77; 73,64], p<0,0001) ein statistisch signifikanter Vorteil von BLV vor. Auch der Unterschied hinsichtlich der nicht-nachweisbaren HDV-RNA ist deutlich zugunsten BLV ausgeprägt, zeigt jedoch noch keine statistische Signifikanz, was sich auch mit dem Wirkmechanismus von BLV erklären lässt, der für einen kontinuierlichen, nachhaltigen Abfall der Viruslast sorgt. Im weiteren nicht-vergleichenden Behandlungszeitraum bis Woche 144 wird dieser nachhaltige Behandlungseffekt von BLV mit einem mehr als doppelt so großen Anteil an Patienten mit nicht-nachweisbarer HDV-RNA von 28,6% gegenüber Woche 48 sichtbar.

Teilkomponente biochemisches Ansprechen

Der statistisch signifikante Vorteil beim biochemischen Ansprechen unter BLV stellt ebenfalls einen direkt patientenrelevanten Vorteil für die Patienten dar. Erhöhte ALT-Werte bei chronischen Hepatitiden sind assoziiert mit Leberschäden sowie einer gesteigerten Nekroinflammation, die ursächlich für die Progression der Fibrose ist. Des Weiteren sind erhöhte ALT-Werte mit Langzeitkomplikationen wie Zirrhose und HCC assoziiert. In einer Studie mit Patienten mit chronischer Hepatitis D waren erhöhte ALT-Werte mit der Entstehung einer Fibrose assoziiert (Ishak-Fibrose-Score von 5 bis 6 oder ein histologischer Aktivitätsindex von 8 bis 18; p=0,002). Hingegen korrelieren auch bei einer Infektion mit HBV niedrige ALT-Werte nachweislich mit verbesserten klinischen Ergebnissen und einer klinisch relevanten Verbesserung der Morbidität, wie beispielsweise einer geringeren Progressionsrate zur Zirrhose.

Entsprechend sieht auch die EMA den kombinierten Endpunkt aus HDV-RNA-Negativierung oder einem Rückgang der HDV-RNA um ≥2 $\log_{10}$ IU/mL in Verbindung mit einer ALT-Normalisierung, als adäquat an, um den klinischen Nutzen zu beurteilen, und hat BLV auf der Grundlage von Surrogatendpunkt-Daten die Zulassung erteilt. Das kombinierte Ansprechen (HDV-RNA und ALT-Normalisierung) stellt somit in der vorliegenden Indikation einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

In der Teilkomponente biochemisches Ansprechen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BLV (RR [95%-KI]: 4,34 [1,95; 9,65],

p=0,0003). Die nachhaltige Normalisierung der ALT bei den BLV-Patienten zeigt sich auch im weiteren Verlauf im nicht-vergleichenden Behandlungszeitraum bis Woche 144. So steigt deren Anteil von 51,0% zu Woche 48 (Ende vergleichender Behandlungszeitraum) um weitere 8,2 Prozentpunkte auf 59,2% an. Ebenso zeigt sich bei den BLV-Patienten ein anhaltender Abfall der ALT-Werte bis Woche 144.

Es ergibt sich für den Endpunkt kombiniertes Ansprechen (HDV-RNA und ALT-Normalisierung) ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von BLV in der Gesamtpopulation.

Symptomatik

Symptomatik nach European Quality of Life Visual Analogue Scale (EQ-VAS)

Es zeigte sich hinsichtlich der Verbesserung (RR [95%-KI]: 1,36 [0,74; 2,50], p=0,3191) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Hinsichtlich der Veränderung (LS-MWD [95%-KI]: 5,31 [0,12; 10,50]) zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von BLV (p=0,0449), der jedoch klinisch nicht relevant war (SMD [95%-KI]: 0,40 [0,00; 0,80]).

Symptomatik nach Fatigue Severity Scale (FSS)

Es zeigte sich weder hinsichtlich der Verbesserung (RR [95%-KI]: 1,60 [0,90; 2,85], p=0,1103) noch der Veränderung (LS-MWD [95%-KI], p: -0,36 [-0,91; 0,20], p=0,2047) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Sowohl die EQ-VAS als auch die FSS werden standardmäßig in verschiedenen Indikationen in der Nutzendimension Morbidität als Maß für den Gesundheitszustand, respektive zur Erfassung des Symptoms Fatigue bei der Beurteilung des Zusatznutzens als valides Instrument anerkannt.

Insgesamt wird **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Hepatitis Quality of Life Questionnaire™ (HQLQ) (SF-36) Verbesserung

Es zeigte sich weder hinsichtlich der Verbesserung des körperlichen Summenscores (RR [95%-KI]: 1,39 [0,33; 5,88], p=0,6566) noch des psychischen Summenscores (RR [95%-KI]: 1,69 [0,77; 3,72], p=0,1915) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

HQLQ (SF-36) Veränderung

Es zeigte sich weder hinsichtlich der Veränderung des körperlichen Summenscores (LS-MWD [95%-KI], p; 1,42 [-0,63; 3,47], p=0,1734) noch des psychischen Summenscores (LS-MWD [95%-KI], p; 2,60 [-0,49; 5,69], p=0,0979]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) Verbesserung

Es zeigte sich in keiner der vier Skalen hinsichtlich der Verbesserung der gesundheitlichen Probleme (RR [95%-KI]: 1,39 [0,87; 2,22], p=0,1707), des positiven Wohlbefindens (RR [95%-KI]: 1,04 [0,50; 2,18], p=0,9154), der Hepatitis-spezifischen gesundheitlichen Probleme (RR [95%-KI]: 1,27 [0,86; 1,87], p=0,2317) und der Hepatitis-spezifischen Einschränkungen (RR [95%-KI]: 2,08 [0,98; 4,42], p=0,0563) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) Veränderung

Es zeigte sich in den beiden Skalen hinsichtlich der Veränderung bei den gesundheitlichen Problemen (LS-MWD [95%-KI], p; 6,10 [-1,92; 14,12], p=0,1350) und beim positiven Wohlbefinden (LS-MWD [95%-KI], p; 1,39 [-5,91; 8,70], p=0,7074) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Hinsichtlich der Skala Hepatitis-spezifische gesundheitliche Probleme (LS-MWD [95%-KI]: 9,09 [0,84; 17,35]) war der Unterschied statistisch signifikant (p=0,0312), jedoch klinisch nicht relevant (SMD [95%-KI]: 0,43 [0,03; 0,83]). In der Skala Hepatitis-spezifische Einschränkungen (LS-MWD [95%-KI]: 7,60 [0,41; 14,79]) war der Unterschied ebenso statistisch signifikant (p=0,0384), aber nicht klinisch nicht relevant (SMD [95%-KI]: 0,42 [0,02; 0,81]).

Die Erhebung der Lebensqualität gehört zu den patientenrelevanten Zielgrößen.

Insgesamt wird **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Unerwünschte Ereignisse

Einleitend ist darauf hinzuweisen, dass die hier dargestellte und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Studie MYR301 (ebenso wie die ergänzend dargestellte Studie MYR202) in einem offenen Studiendesign durchgeführt wurde, welches sich durch tägliche Injektionen im Interventionsarm naturgemäß und ethisch vertretbar ergeben hat. In diesem Zusammenhang muss bei der Bewertung der vorliegenden Daten und der konsekutiven Nutzenableitung grundsätzlich der Design- und damit behandlungsimmanente Bias im Hinblick auf die unerwünschten Ereignisse berücksichtigt werden.

- **Reporting Bias:** Bei offenem Studiendesign ist den Patienten bekannt, ob sie eine neue, ihnen unbekannte Therapie oder keine Therapie einnehmen, respektive im Kontrollarm der Studie sind. Da sich Patienten unter einer neuen Therapie naturgemäß deutlich intensiver und auch kritischer beobachten, ist ein sogenannter Reporting Bias hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse in Betracht zu ziehen. Dieses Phänomen wurde zudem in verschiedenen Studien belegt und ist auch als „Nocebo“-Effekt bekannt. Des Weiteren ist zu beachten, dass auch den Behandlern, die die UE erfassen, die Zuteilung der Patienten bekannt ist.

- **Information Bias:** Ebenfalls zu berücksichtigen ist ein Information Bias durch die ärztliche Patientenaufklärung. Dieser Information Bias wurde unter anderem am Beispiel der abnormen Träume aus dem Anwendungsgebiet humanes Immundefizienzvirus (HIV) eindrücklich belegt. In der Studie GS-US-236-0102 (im Folgenden: GS102) wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (EVG/COBI/FTC/TDF) bei nicht-vorbehandelten Patienten mit Efavirenz (EFV)/FTC/TDF verglichen; in der identisch designten Studie GS103 war der Komparator ein Regime aus mit Ritonavir geboostertem Atazanavir (ATV/r) mit FTC/TDF. Entsprechend der Vergleichstherapie umfasste die Patientenaufklärung der Studie GS102 das potenzielle Auftreten zentralnervöser Nebenwirkungen, darunter abnorme Träume. Die Patientenaufklärung in der Studie GS-US-236-0103 (im Folgenden GS103) hingegen beinhaltete keine zentralnervösen Nebenwirkungen, da diese unter ATV/r+FTC/TDF keine Bedeutung haben. Vergleicht man Inzidenz und Prävalenz des Auftretens abnormer Träume in beiden Studien, zeigen sich deutliche Unterschiede (siehe Abbildung 30): Während die Inzidenz abnormer Träume im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm in der Studie GS102 zu Woche 96 bei 8% liegt, geben im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm in der Studie GS103 lediglich 1% der Patienten das Vorliegen abnormer Träume an. Bei gleichem Studiendesign und gleichem Prüfregime ist der deutliche Unterschied hier klar auf die Patientenaufklärung zurückzuführen.

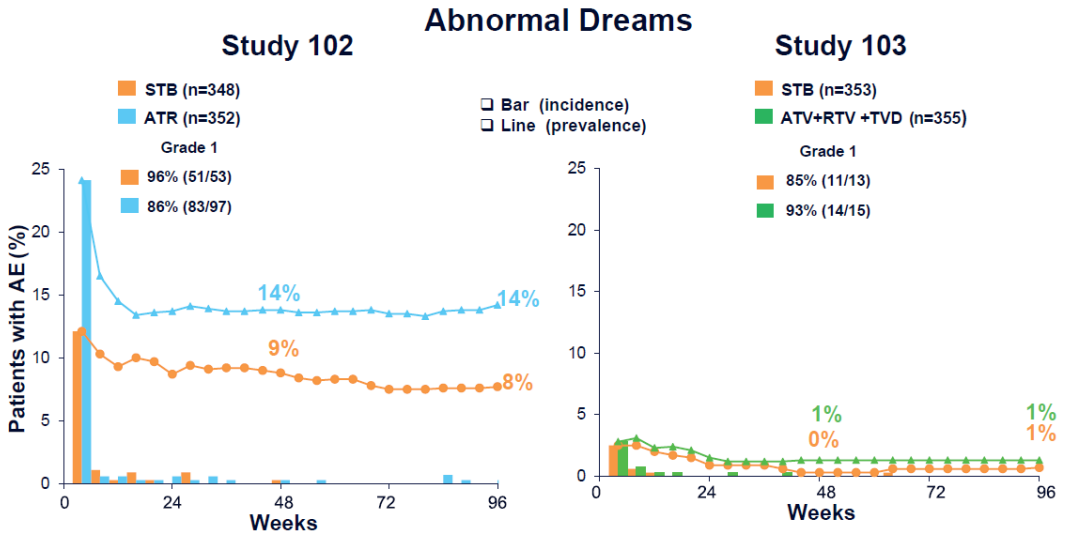

Abbildung 1: Inzidenz und Prävalenz des Auftretens abnormer Träume in den Studien GS102 (EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF) und GS103 (EVG/COBI/FTC/TDF vs. ATV/r+FTC/TDF)

Die beschriebenen Phänomene sind grundsätzlich bei offenem Studiendesign zu erwarten und bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 2,08 [0,19; 22,23], p=0,5440).

Schwere UE

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,30 [0,37; 4,56], p=0,6811).

Therapieabbrüche aufgrund von UE

Kein Patient brach die Therapie aufgrund von UE ab.

Jegliche unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

Lokale Reaktion an der Injektionsstelle/Reaktionen an der Injektionsstelle

Bei dem UESI Reaktion an der Injektionsstelle zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BLV (RR [95%-KI]: 19,76 [1,18; 330,58], p=0,0379). Der Unterschied ist zwar formal statistisch signifikant zuungunsten von BLV, allerdings basiert dieses Ergebnis auf der Tatsache, dass BLV in Form einer subkutanen Injektion appliziert werden muss, während unter zVT keine Injektionen vorgenommen wurden. Das Ergebnis ist entsprechend Applikationsform-immanent, nicht Substanz-assoziiert und somit erwartbar. Im weiteren Verlauf der nicht-vergleichenden Behandlung trat zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) nur ein weiteres Ereignis auf. Bei Injektionen muss per se und unabhängig von der applizierten Substanz mit dem Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle gerechnet werden; dies muss gegen die Vorteile hinsichtlich der Wirksamkeit und der systemischen Verträglichkeit abgewogen werden. Keines der aufgetretenen Ereignisse war schwerwiegend, schwer oder führte zum Abbruch der Therapie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Es zeigte sich bezüglich der SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BLV (RR [95%-KI]: 9,37 [1,23; 71,21], p=0,0306). Im weiteren Verlauf wurde bei vier weiteren Patienten ein Ereignis der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes bis Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) beobachtet.

Der signifikante Behandlungsunterschied zeigte sich nur bei der Betrachtung der UE aller Grade/jeglichen Schweregrades nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT). Der Behandlungsunterschied in der SOC wird fast ausschließlich von dem Unterschied hinsichtlich des PT Pruritus getrieben, der jedoch nicht statistisch signifikant ist. Keines dieser Ereignisse wurde als schwer oder schwerwiegend eingestuft oder hat zum Abbruch der Behandlung geführt. Es handelt sich um milde und gut behandelbare Ereignisse, es kamen nach Woche 48 im nicht-vergleichenden Behandlungszeitraum bis Woche 144 keine weiteren Patienten mit Ereignissen zur PT Pruritus hinzu.

Durch die Bindung von BLV an das Natriumtaurocholat-Co-Transport-Polypeptid (NTCP), einem hepatischen Gallensalz-Transporter, der als essentieller HDV-Eintrittsrezeptor dient,

wird dieser inaktiviert und es kommt in der Folge zu verminderter Wiederaufnahme von konjugierten Gallensäuren in die Leber und einer entsprechenden Erhöhung des Gallensäurespiegels. Es wurde allgemein davon ausgegangen, dass Pruritus unter anderem eine Folge eines erhöhten Gallensäurespiegels sein kann, wie er häufig bei einer Cholestase auftritt. Allerdings wird die Beteiligung von Gallensäuren als Auslöser von Pruritus vermehrt in Frage gestellt, respektive ist ihre Rolle im Zusammenhang mit Cholestase-bedingtem Pruritus noch nicht eindeutig geklärt. Mehrere klinische Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen Gallensalzen in Serum, Urin oder Haut und der Intensität des Pruritus zeigen. In den Studien zu BLV kann die Korrelation von Gallensäuren mit dem Auftreten von Pruritus explizit nicht bestätigt werden, da alle Fälle von Gallensäureerhöhungen im Zusammenhang mit der BLV-Behandlung klinisch asymptomatisch waren. Es wurden insbesondere kein Juckreiz und kein Bilirubinanstieg beobachtet. Auch in einer Untersuchung an gesunden Probanden konnte unter BLV-Behandlung keine Assoziation zwischen der Erhöhung der Gallensäuren mit klinischen Symptomen wie Pruritus nachgewiesen werden. Ebenso zeigen sich bei Patienten mit einem angeborenen NTCP-Mangel, die einen extrem erhöhten Gallensäurespiegel aufweisen, keine klinischen Anzeichen von Pruritus; des Weiteren zeigt sich hier, dass Hilfstransporter in der Lage sind, den enterohepatischen Kreislauf im Falle einer NTCP-Inaktivierung aufrechtzuerhalten. Die Erhöhung des Gallensäurespiegels durch BLV aufgrund der selektiven Inaktivierung von NTCP ist entsprechend nicht mit einer cholestatischen Situation vergleichbar, bei der es zu einer weniger selektiven Beeinträchtigung der Wiederaufnahme der Gallensäuren und anderen Substanzen wie Glykoproteinen, Lipiden oder Bilirubin in die Leber kommt.

Grundsätzlich ist im Hinblick auf den in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aufgetretenen PT Pruritus anzumerken, dass die Patienten im Rahmen der Einverständniserklärung für die Studie darauf hingewiesen wurden, dass Pruritus unter einer Therapie mit BLV häufig (≥1/100 bis <1/10) auftreten kann. Im Hinblick auf diese Patientenaufklärung (Information Bias) und die Tatsache, dass den Patienten aufgrund des offenen Studiendesigns bekannt war, ob sie BLV erhielten (Reporting Bias), kann ein Einfluss dieser Faktoren auf die gemeldeten Ereignisse hier nicht ausgeschlossen werden.

Schwerwiegende und schwere UESI

Lediglich bei einem Patienten unter BLV kam es innerhalb der ersten 48 Wochen (Ende vergleichender Behandlungszeitraum) zu einem SUE Knochenereignisse und Verlust von Knochendichte (MedDRA Search Term, MST). Im weiteren nicht-vergleichenden Behandlungszeitraum (Woche 144) kam es zu keinem weiteren Ereignis. Ein SUE Gallensteinbedingte und gallenblasenbedingte Erkrankungen trat bei einem Patienten unter zVT innerhalb der ersten 48 Wochen auf. Außerdem kam es nur bei zwei BLV-Patienten innerhalb der ersten 48 Wochen zu einem schweren UE bei dem UESI Knochenereignisse und Verlust von Knochendichte (MST); im weiteren nicht-vergleichenden Behandlungszeitraum (Woche 144) kam es zu keinem weiteren Ereignis. Ansonsten traten keine weiteren schweren oder schwerwiegenden UESI auf.

UE, SUE und schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse

Es zeigte sich weder bei den UE (RR: 1,04 [0,87; 1,25], p=0,6691) noch bei den SUE (RR: 2,08 [0,19; 22,23], p=0,5440) oder den schweren UE (RR: 1,30 [0,37; 4,56], p=0,6811) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Jegliche UE nach SOC und PT

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BLV (RR [95%-KI]: 7,81 [1,88; 32,37], p=0,0046).

Der Hauptteil der Ereignisse unter dieser SOC basiert primär auf Problemen an der Injektionsstelle, die wie bereits beschrieben, Applikationsform-immanent und nicht Substanz-assoziiert sind. Zudem wurden die Ereignisse dieser SOC als UESI genauer untersucht und umfassend dargestellt. Von besonderer Bedeutung ist, dass keines dieser Ereignisse als schwerwiegend oder schwer eingestuft wurde, der signifikante Behandlungsunterschied zeigte sich nur bei der Betrachtung der UE aller Grade/jeglichen Schweregrades nach SOC und PT. Der häufigste PT unter dieser SOC war Fatigue (BLV vs. zVT: 10,2% vs. 2,0%), bei dem jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied besteht. Die weiteren Ereignisse dieser SOC traten bei lediglich einem oder zwei Patienten auf (u. a. Asthenie, Schüttelfrost, grippeähnliche Erkrankung). Ein tatsächlicher klinischer und patientenrelevanter Nachteil von BLV im Vergleich zur zVT hinsichtlich Fatigue, die in der vorliegenden Indikation auch zu den erkrankungsbezogenen UE gehört, hätte sich im Übrigen im Weiteren auch in der Bewertung des FSS gezeigt.

Wie bereits für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes beschrieben, wurden die Patienten im Rahmen der Einverständniserklärung für die Studie ebenfalls darauf hingewiesen, dass genau diese Nebenwirkungen (Fatigue, Asthenie, grippeähnliche Erkrankung) unter einer Therapie mit BLV häufig (≥1/100 bis <1/10) auftreten können. Im Hinblick auf diese Patientenaufklärung (Information Bias) und die Tatsache, dass den Patienten aufgrund des offenen Studiendesigns bekannt war, ob sie BLV erhielten (Reporting Bias), kann ein Einfluss dieser Faktoren auf die gemeldeten Ereignisse auch hier nicht ausgeschlossen werden.

Alle aufgetretenen Ereignisse in dieser SOC sind in der Regel gut behandelbar und keines der Ereignisse führte zu einem Abbruch der Behandlung.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Es zeigte sich bezüglich der SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BLV (RR [95%-KI]: 23,92 [1,45; 395,20], p=], 0,0265).

- PT Kopfschmerzen:

  Im PT zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BLV (RR [95% KI]: 19,76 [1,18; 330,58], p=0,0379).

Der Behandlungsunterschied in der SOC wird fast ausschließlich von dem Unterschied hinsichtlich des PT Kopfschmerz getrieben. Der signifikante Behandlungsunterschied zeigte sich nur bei der Betrachtung der UE aller Grade/jeglichen Schweregrades nach SOC und PT. Keines dieser Ereignisse wurde als schwer oder schwerwiegend eingestuft oder hat zum Abbruch der Behandlung geführt. Die beobachteten Effekte der Ereignisse zum PT Kopfschmerzen wurden in einer zusätzlichen Analyse näher betrachtet und bezüglich des Zeitpunkts des Auftretens und der Dauer des Ereignisses genauer untersucht. Im Median traten Kopfschmerzen noch vor Woche 14 auf, der Mittelwert lag bei 16,4 Wochen. Die Dauer war im Median lediglich weniger als ein Tag und im Mittel 2 Tage (0,4 Wochen mit einer Standardabweichung [SD] von 0,71 Wochen) mit maximal 2,9 Wochen Dauer. Es handelt sich hierbei folglich insgesamt um singuläre, milde, transiente und gut behandelbare Ereignisse, die in der Folge auch nicht zu einem Abbruch der Behandlung führen. Bei Betrachtung der Ergebnisse bis Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) kam zudem nur ein weiterer Patient mit einem Ereignis zum PT Kopfschmerzen hinzu.

Auch bezüglich der SOC Erkrankungen des Nervensystems ist anzumerken, dass die Patienten im Rahmen der Einverständniserklärung für die Studie darauf hingewiesen wurden, dass Kopfschmerzen unter einer Therapie mit BLV häufig (≥1/100 bis <1/10) auftreten können (Information Bias) und dass den Patienten aufgrund des offenen Studiendesigns bekannt war, ob sie BLV erhielten (Reporting Bias). Ein Einfluss dieser Faktoren auf die gemeldeten Ereignisse kann auch hier nicht ausgeschlossen werden, zudem werden insbesondere Kopfschmerzen in vielen klinischen Studien erfasst und als mögliche Nebenwirkung erhoben.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)

Es zeigte sich bezüglich der SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BLV (RR [95%-KI]: 9,37 [1,23; 71,21], p=0,0306). Die Ereignisse dieser SOC sind als UESI umfassend betrachtet und berichtet.

SUE nach SOC und PT

Es trat keine SUE nach SOC und PT mit mindestens 5% Inzidenz in einer der Behandlungsgruppen auf.

Schwere UE nach SOC und PT

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen bei den schweren UE nach SOC und PT.

Insgesamt sind im Rahmen der UE nach SOC und PT keine neuen schweren oder schwerwiegenden Sicherheitssignale zu den bereits bekannten aufgetreten.

Fazit UE

Weder bei den SUE noch bei den schweren UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Therapiearmen, des Weiteren brach kein Patient aufgrund von UE die Therapie ab. Die aufgetretenen UE waren insgesamt mild und transient und waren nur bei der Betrachtung der UE aller Grade/jeglichen Schweregrades nach SOC und PT statistisch signifikant. Die sehr gute Verträglichkeit von BLV hat sich in mittlerweile vier Jahren klinischer Erfahrung bestätigt und BLV kann auch bei fortgeschrittener kompensierter Leberzirrhose sicher angewendet werden.

Bei dem UE von speziellem Interesse Reaktion an den Injektionsstelle ist der Unterschied zwar formal statistisch signifikant zuungunsten von BLV, allerdings basiert dieses Ergebnis auf der Tatsache, dass unter zVT keine Injektionen vorgenommen wurden und ist entsprechend Studiendesign-immanent und somit erwartbar. Ereignisse der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes werden unter BLV häufiger berichtet als unter zVT, der Behandlungsunterschied in der SOC wird fast ausschließlich von dem Unterschied hinsichtlich des PT Pruritus getrieben, der jedoch nicht statistisch signifikant ist. Zudem wurde keines der Ereignisse als schwer oder schwerwiegend eingestuft oder hat zum Abbruch der Behandlung geführt. Insgesamt spiegelt sich dies auch in der Betrachtung der UE aller Grade nach SOC und PT in der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort wider, in der vor allem unterschiedliche PT bezüglich der Injektionsstelle auftraten und die entsprechend statistisch signifikant zuungunsten von BLV ist. Bei Injektionen muss per se mit dem Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle gerechnet werden; dies muss gegen die ausgeprägten Vorteile insbesondere hinsichtlich der antiviralen Wirksamkeit mit Vermeidung schwerer klinischer Langzeitfolgen oder der systemischen Verträglichkeit abgewogen werden.

Bei der Beurteilung der wenigen und erwartbaren UE in der Studie MYR301 mit signifikantem Behandlungsunterschied kommt als wesentlicher Faktor noch hinzu, dass in der Studie der Vergleich der aktiven Substanz BLV mit BSC betrachtet wird. BSC umfasste aufgrund des Fehlens zugelassener Therapieoptionen primär symptomatische Therapieansätze, die aber vor allem im Wesentlichen genauso auch im BLV-Arm angewendet wurde. Somit wurde die Gabe von BLV schlussendlich mit keiner Therapie verglichen, womit das häufigere Auftreten therapieassoziierter UE bei Patienten unter der Behandlung mit BLV naturgemäß erwartbar war – dies nicht nur im Hinblick auf die Reaktionen an der Injektionsstelle. Denn bei einer Behandlung mit einer aktiven Substanz sind generell mehr therapieassoziierte UE zu erwarten als bei Einnahme einer symptomatisch orientierten Therapie, respektive keiner Therapie.

Des Weiteren spiegelt sich die Patientenaufklärung zum Nutzen-Risiko-Verhältnis in der hier vorliegenden Studie in den berichteten UE ebenfalls teils deutlich wider, so dass hier von einem aufklärungsbedingten Reporting und Information Bias auszugehen ist. Zusätzlich sind in der Studie keine neuen schweren oder schwerwiegenden Sicherheitssignale zu den bereits bekannten aufgetreten.

Die aufgetretenen UE in der Studie MYR301 werden vor diesem Hintergrund insgesamt als nicht patientenrelevant eingestuft und es zeigt sich im Grunde kein Unterschied zu BSC. Vor diesem Hintergrund wird insgesamt **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Ein Hauptziel in der Therapie chronischer Viruserkrankungen wie der HDV-Infektion ist die Senkung von Morbidität und Mortalität über die Reduktion der Viruslast, dies idealerweise durch die vollständige Elimination des Virus im Sinne einer Heilung, oder aber zumindest eine möglichst vollständige und dauerhafte Senkung der Viruslast. Das Ziel der antiviralen Behandlung der viralen Hepatitis ist insbesondere die Vermeidung von leberbedingten Komplikationen wie Leberfibrose, Leberzirrhose, Leberdekompensation, Entwicklung eines HCC und leberbedingtem Tod.

Mit BLV steht für HDV-infizierte Patienten eine wirksame antivirale und verträgliche Substanz zur Therapie ihrer sehr aggressiven Erkrankung zur Verfügung. Im vorliegenden Anwendungsgebiet bestätigen zusätzlich Daten aus der Versorgung die Sicherheit und Wirksamkeit von BLV bei Patienten mit chronischer HDV-Infektion auch außerhalb von klinischen Studien, einschließlich bei Patienten mit fortgeschrittener kompensierter Zirrhose. Ein virologisches Ansprechen mit einem Rückgang der HDV-RNA führt bei den meisten Patienten zu einer Verringerung der entzündlichen Aktivität in der Leber, die sich in einer ALT-Normalisierung zeigt.

Es ist zu betonen, dass es sich bei der chronischen HDV-Infektion um eine seltene Erkrankung handelt, was aufgrund der geringen Anzahl Betroffener und somit potenzieller Studienteilnehmer eine besondere Herausforderung bei der Durchführung aussagekräftiger Studien darstellt. Mit der Studie MYR301 konnte trotzdem eine RCT durchgeführt und somit eine Studie von hoher Evidenzgüte und Aussagekraft für die Nutzenbewertung vorgelegt werden. Die Vorteile der Behandlung mit BLV spiegeln sich in deutlichen und großen Effekten wider, die trotz des vergleichsweise kleinen Patientenkollektivs gezeigt werden konnten. Des Weiteren ist unter Berücksichtigung der Wirkungsweise von BLV anzumerken, dass sich diese signifikanten positiven Effekte bereits nach einer Therapiedauer von 48 Wochen zeigen und im Verlauf der weiteren Behandlung mit BLV noch steigern. Die Ergebnisse der Studie MYR301 belegen die Wirksamkeit von BLV im Hinblick auf das kombinierte Ansprechen mit bisher im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht erreichtem virologischen (HDV-RNA) und biochemischen Ansprechen (ALT-Normalisierung), das nicht nur anhaltend ist, sondern im Verlauf der Behandlung noch weiter ansteigt.

Diese positiven therapeutischen Effekte von BLV gehen mit einer unveränderten Lebensqualität und gleichzeitig guter Verträglichkeit einher. Die besonders gute Versorgung und Betreuung der Patienten im Studiensetting führt potenziell zu einer besseren Lebensqualität in beiden Studienarmen, sodass die beobachteten Skalenwerte im Verlauf und die Effekte zwar eine größere Verbesserung unter BLV vermuten lassen, was sich jedoch nicht statistisch zeigen lässt. Die aufgetretenen UE waren erwartbar, respektive erklärbar, mild und transient. Im

Hinblick auf SUE, schwere UE, SUE und schwere UE nach SOC und PT zeigten sich keine signifikanten Behandlungsunterschiede und es kam zu keinen Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Somit deckt BLV den bislang ungedeckten hohen therapeutischen Bedarf für Patienten mit chronischer HDV-Infektion.

Insgesamt zeigt BLV für die Patienten mit einer chronischen HDV-Infektion eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Deshalb wird für BLV in dieser Population ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

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.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von BLV im Vergleich zur zVT. Gemäß Fachinformation findet BLV Anwendung in der Behandlung einer chronischen HDV-Infektion bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden [1].

Die Fragestellung, die im vorliegenden Anwendungsgebiet untersucht wird, bezieht sich auf erwachsene Patienten, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden[1].

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

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

Die aufgrund der Befristung erforderliche Neubewertung von BLV im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde am 18. Juni 2025 vom G-BA aufgrund der Überschreitung der Umsatzgrenze von 30 Millionen Euro (basierend auf dem Apothekenverkaufspreis einschließlich Mehrwertsteuer) über einen Zeitraum von zwölf Kalendermonaten eingestellt (Vorgangsnummer 2025-06-01-D-1205) [6, 7] und eine Neubewertung veranlasst (Start des Verfahrens: 1. September 2025). Unabhängig davon handelt es sich bei BLV weiterhin um ein Orphan Drug.

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung im Anwendungsgebiet der chronischen HDV-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden, hat am 28. Juni 2023 (Beratungsanforderung 2023-B-098) stattgefunden. Als zVT wird gemäß der G-BA-Beratung BSC angesehen [8].

Patientenpopulation

Die gemäß Indikation zugelassene Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit chronischer HDV-Infektion und kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden.

Intervention

Die zu bewertende Intervention soll einmal täglich (alle 24 Stunden ±4 Stunden) in einer Dosierung von 2 mg durch Injektion s.c. als Monotherapie oder in Kombination mit einem Nukleos(t)idanalogon zur Behandlung der HBV-Grunderkrankung verabreicht werden.

Vergleichstherapie

Für BLV wurde für erwachsene Patienten vom G-BA folgende Therapie als zVT festgelegt (G-BA-Beratungsgespräch vom 28. Juni 2023, Beratungsanforderung 2023-B-098) [8]:

- BSC

  Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Der Festlegung des G-BA wird gefolgt.

Endpunkte

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von BLV werden Endpunkte herangezogen, die anerkannte patientenrelevante Therapieziele im Anwendungsgebiet abbilden. Diese Endpunkte umfassen:

- Mortalität
- Morbidität
  - Virologisches (HDV-RNA) und biochemisches Ansprechen
  - Symptomatik
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand patientenrelevanter Fragebögen
- UE

Eine umfassende Auflistung der im Rahmen des Anwendungsgebiets eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte zusammen mit der Begründung ihrer Patientenrelevanz findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientypen

Da RCT mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind, liefern sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, die für die Nutzenbewertung einer medizinischen Intervention zuverlässigsten Ergebnisse. Entsprechend werden der Zusatznutzenbewertung RCT zugrunde gelegt.

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.

Gemäß den im vorherigen Abschnitt 4.2.1 definierten Komponenten der Fragestellung zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von BLV wird nach Studien gesucht, die die folgenden Kriterien erfüllen:

Tabelle 4-2: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von BLV zur zVT bei erwachsenen Patienten

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Population	Erwachsene Patienten mit einer chronischen HDV-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden	1	• HDV-RNA-negative Personen • Kinder und Jugendliche <18 Jahren • Dekompensierte Lebererkrankung	1
Intervention	BLV gemäß Fachinformation	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungen	2
Vergleichstherapie	BSC[a]	3	Andere Vergleichstherapie oder von der zugelassenen Dosierung abweichende Dosierungen	3
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • UE	4	Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet	4
Studientyp	RCT	5	Andere Studientypen	5
Studiendauer	≥48 Wochen	6	<48 Wochen	6
Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	7	• Review-Artikel, Meta-Analysen • Case Reports • Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts) • Studienregistereintrag, in dem keine Ergebnisse verfügbar sind • Jeglicher Publikationstyp, in dem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden	7

a: Als BSC wird diejenige Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet [8].

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, CONSORT=Consolidated Standards of Reporting Trials, HDV=Hepatitis-D-Virus, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RNA=Ribonukleinsäure, UE=Unerwünschtes Ereignis

Begründung der Wahl der Einschlusskriterien für Studien

Population

Die Patientenpopulation ergibt sich aus dem Wortlaut der Zulassung für BLV. Die für dieses Anwendungsgebiet relevante Population sind erwachsene Patienten mit einer chronischen

HDV-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden.

Intervention

Das Kriterium der Intervention ergibt sich aus dem zu bewertenden Arzneimittel (zbAM) BLV, das laut Fachinformation einmal täglich (alle 24 Stunden ±4 Stunden) in einer Dosierung von 2 mg durch Injektion s.c. als Monotherapie oder in Kombination mit einem Nukleos(t)idanalogon zur Behandlung der HBV-Grunderkrankung verabreicht werden soll.

Vergleichstherapie

Das Kriterium der Vergleichstherapie ergibt sich gemäß Festlegung des G-BA vom 28. Juni 2023 (Beratungsanforderung 2023-B-098) [8].

Endpunkte

Das Kriterium der Endpunkte ergibt sich aus den in der Indikation der HDV-Infektion etablierten und validierten patientenrelevanten Endpunkten, wie in Abschnitt 4.2.1 definiert.

Studientyp

RCT sind, sofern der jeweiligen Fragestellung entsprechend und methodisch adäquat durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Es wird somit ausschließlich nach RCT gesucht.

Studiendauer

Das Kriterium der Mindeststudiendauer ergibt sich aus der Art der Erkrankung, der Art der Behandlung, dem Wirkmechanismus von BLV, der Leitlinienempfehlung sowie dem bisherigen Vorgehen des G-BA bei vergleichbaren Erkrankungen.

Die HDV-Infektion ist eine chronische virale Infektion, deren Therapie mit BLV zulassungsgemäß so lange fortgesetzt werden sollte, wie dies mit einem klinischen Nutzen verbunden ist. Ein Behandlungsabbruch sollte im Falle einer anhaltenden (sechs Monate) Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen (HBsAg)-Serokonversion oder eines Verlusts des virologischen oder biochemischen Ansprechens erwogen werden [1].

Anders als die Substanzen, die zur Behandlung einer HBV- oder Hepatitis-C-Virus-Infektion oder auch einer Infektion mit dem HIV eingesetzt werden, greift BLV nicht in den viralen Replikationszyklus ein und inhibiert so die Replikation des Virus unmittelbar, sondern verhindert die Infektion neuer Hepatozyten über die Blockade und vermutlich irreversible Inaktivierung des NTCP-Rezeptors. Daher muss in den mit BLV behandelten Hepatozyten vermutlich eine De-novo-NTCP-Synthese erfolgen, um erneut für HDV empfänglich zu sein. Die virale Replikation in bereits infizierten Hepatozyten wird nicht beeinflusst, desgleichen auch nicht die durch Zellteilung vermittelte HDV-Verbreitung [9]. Somit fällt die Viruslast unter einer Therapie mit BLV deutlich langsamer und damit über einen wesentlich längeren Zeitraum ab als unter der Therapie mit Substanzen, die die Replikation des Virus direkt hemmen. Entsprechend des Wirkmechanismus führte die HDV-Therapie mit BLV zu einer

Reduktion der HDV-RNA mit einer Kinetik nullter Ordnung, was darauf hindeutet, dass eine längere Therapie mit BLV HDV-RNA eliminieren könnte. Nach rein mathematischen Modellen sollten unter hoch dosiertem BLV mehr als 50% der Patienten nach >2 Jahren das Virus eliminiert haben, nach 3 Jahren sogar mehr als 90% [9]. Entsprechend handelt es sich bei der Therapie mit BLV um die chronische Therapie einer chronischen Erkrankung, die zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht heilbar ist.

Laut der im Jahr 2023 veröffentlichten Leitlinie wird eine Behandlungsdauer von mindestens einem Jahr empfohlen: „Da die optimale Dauer der Bulevirtid-Therapie zum Erreichen eines dauerhaften virologischen Ansprechens noch nicht bekannt ist, scheint eine Verlängerung der Bulevirtid-Behandlung auf mindestens 1 Jahr derzeit die am besten geeignete Strategie zu sein, um das virologische Ansprechen weiter zu steigern oder aufrechtzuerhalten. Allerdings ist die Therapiedauer bislang nicht definiert […].“ [10]. Dabei sollte zur Beurteilung des virologischen Ansprechens auf die BLV-Therapie mindestens alle drei Monate eine quantitative Bestimmung der HDV-RNA erfolgen [10].

Vergleichbare Indikationen hinsichtlich der Art der Erkrankung (chronische virale Infektion) sowie der Art der Therapie (chronische antivirale Therapie) sind die HBV- sowie die HIV-Infektion – in beiden Indikationen hat der G-BA in den bisherigen Verfahren eine Mindeststudiendauer von 48 Wochen als sachgerecht bewertet und Studien mit kürzerer Behandlungsdauer als nicht nutzenbewertungsrelevant erachtet, so beispielsweise im Verfahren zu FTC/Rilpivirin/TDF (Handelsname Eviplera®, antiretroviral vorbehandelte Patienten): „Weiterhin ist die in der Studie realisierte Mindeststudiendauer der randomisierten kontrollierten Studienphase von 24 Wochen grundsätzlich als zu kurz für die Bewertung des Zusatznutzens einzustufen, da die HIV-Infektion bisher nicht heilbar ist und so eine lebenslange Therapie erfordert. Um Endpunkte in dieser Indikation valide beurteilen zu können, ist ein längerer Studienverlauf erforderlich.“ [11]. In weiteren Verfahren wurde bei Vorliegen mehrerer Datenschnitte ausschließlich der spätere Datenschnitt berücksichtigt, so im Verfahren zu Bictegravir/FTC/Tenofoviralafenamid (TAF) (Handelsname Biktarvy®): „Bei der Dossiereinreichung lagen für beide Studien Daten zu Woche 48 vor, im Verlauf des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer einen weiteren Datenschnitt zu Woche 96 für beide Studien ein. Für die Nutzenbewertung ist der Datenschnitt zu Woche 96 maßgeblich.“ [12].

Darauf basierend wird im vorliegenden Anwendungsgebiet von einer Mindeststudiendauer von ≥48 Wochen ausgegangen.

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.

Die bibliografische Literaturrecherche wird in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequentielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wird. Bei allen Recherchen werden nur Studien am Menschen berücksichtigt. Studien an gesunden Teilnehmern werden nicht berücksichtigt. Mithilfe von validierten Filtern wird eine Einschränkung auf RCT vorgenommen. Für die Suche wird die Plattform OVID verwendet.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zbAM BLV, die einen direkten Vergleich mit der zVT erlauben, sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

Die Details zur Suchstrategie und das Datum der Suche sind in Anhang 4-A beschrieben. Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C aufgeführt.

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 (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/arzneimittel-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.

Die Studienregistersuche wird in den Portalen clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU-CTR (www.clinicaltrialsregister.eu), sowie ICTRP (Suchportal der Weltgesundheitsorganisation [WHO]: https://trialsearch.who.int/) durchgeführt. Es wird nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien mit dem zbAM BLV im Vergleich mit der zVT gesucht.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCT, die einen direkten Vergleich mit der zVT erlauben, sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Die Details zur Suchstrategie und das Datum der Suche sind in Anhang 4-B beschrieben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D aufgelistet.

Zusätzlich wird in dem Clinical Data Suchportal der EMA (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/amis/) nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers, bibliografische Literaturrecherche oder Studienregistersuche) identifiziert wurden, gesucht. Für diese Suchen erfolgt keine Dokumentation der Suchstrategie.

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 –ergebnissen[2]. 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.

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.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA erfolgt nach Einträgen zu Studien mit dem zbAM BLV, die bereits anderweitig identifiziert wurden (Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers, bibliografische Literaturrecherche oder Studienregistersuche). Für diese Suche erfolgt keine Dokumentation der Suchstrategie.

Die Ergebnisse der Suche nach RCT auf der Internetseite des G-BA sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

[2] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck 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

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 Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Das Screening der Ergebnisse aus der in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebenen bibliografischen Literaturrecherche, der in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Studienregistersuche und der in Abschnitt 4.2.3.4 beschriebenen Suche auf der Internetseite des G-BA wird von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Dabei werden die Studien anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz geprüft. Im Falle von Diskrepanzen hinsichtlich der Bewertung der Relevanz, findet eine Diskussion zur Klärung des Ein- oder Ausschlusses statt.

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.

Für die Fragestellung relevante Studien werden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt entsprechend der Vorgaben der Dossiervorlage. Basis der Bewertung sind Informationen aus dem klinischen Studienbericht (falls vorhanden), Registereinträgen oder aus Volltextpublikationen der jeweiligen klinischen Studien.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V werden dabei folgende Aspekte bewertet [13]:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte (z. B. intransparenter Patientenfluss)

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber

- Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte (z. B. Behandlung fehlender Werte und Drop-outs)

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß VerfO wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. 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.

Abschließend wird unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt richtet sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials gemäß Anhang 4-F wird nur für vergleichende Studien vorgenommen. Bei nicht-vergleichenden Studien ist aufgrund der fehlenden Referenzbehandlung grundsätzlich von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auszugehen.

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)[3]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[4] bzw. STROBE-

[3] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[4] 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.

Statements[5] 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.

In die Bewertung einfließende Studien werden anhand von Design-Charakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, Interventionen, primäres Zielkriterium und relevante sekundäre Zielkriterien) beschrieben. Die Beschreibung der Design-Charakteristika deckt die im CONSORT-Statement angegebenen Items 2b bis 14 ab. Darüber hinaus wird der Patientenfluss in den Einzelstudien mithilfe der Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart dargestellt. Nicht-randomisierte Studien werden anhand des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements beschrieben.

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 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

[5] 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.

die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden die untersuchten Studienpopulationen genau charakterisiert. Hierfür werden neben demografischen und prognostischen Charakteristika auch die den Krankheitsstatus beschreibenden Faktoren der Studienpopulationen betrachtet.

Relevante demografische bzw. prognostische Charakteristika zu Baseline umfassen

- Alter
- Geschlecht
- Ethnische Zugehörigkeit
- Body Mass Index (BMI)
- Zirrhose-Status
- HDV-Desoxyribonukleinsäure (DNA)
- HDV-Genotyp
- Alanin-Aminotransferase (ALT)
- Steifigkeit der Leber
- Vorherige Interferon (IFN)-Therapie
- HBV-DNA
- Hepatitis-B-e-Antigen (HBeAg)
- HBsAg
- Alkoholkonsum
- Drogenkonsum

Darüber hinaus wird die Disposition der Patienten mit Angabe der Gründe für einen vorzeitigen Abbruch der Studie beschrieben. Weiterhin wird die Dauer der Behandlung sowie die Beobachtungsdauer der unten aufgeführten Endpunkte betrachtet. Der Patientenfluss der Studien wird in einem Flow-Chart dargestellt.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Ergebnisse der Einzelstudien werden mittels patientenrelevanter Endpunkte dargestellt und gegenübergestellt. Die folgenden Endpunkte werden als patientenrelevant und entsprechend als nutzenbewertungsrelevant erachtet:

- Mortalität
- Morbidität
  - Virologisches (HDV-RNA) und biochemisches Ansprechen
  - Symptomatik
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand patientenrelevanter Fragebögen
- UE

Ergänzend werden im Hinblick auf die HBV-Grunderkrankung folgende explorative Endpunkte dargestellt:

- Virologisches Ansprechen (HBV-DNA)
- HBsAg-Ansprechen

Daneben werden ergänzend die Gesamtrate UE, nicht schwere UE und erkrankungsbezogene UE sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE getrennt nach SOC und PT berichtet, bei der Ableitung des Zusatznutzens jedoch nicht herangezogen.

Statistische Auswertungen

Als Effektschätzer für die Einzelstudien werden für binäre Variablen das RR, das Odds Ratio (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) berechnet. Zur Interpretation der Ergebnisse wird primär das RR herangezogen. Inkonsistenzen zwischen den Effektschätzern (RR und OR) werden diskutiert.

Für kontinuierliche Variablen wird die Mittelwertdifferenz (MWD) berechnet. Für Responderanalysen wird entsprechend der Methodik des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als Responsekriterium eine Verbesserung um genau 15% der Skalenspannweite zugrunde gelegt [14]. Bei einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen wird – sofern keine Responderanalysen durchgeführt werden können – zur Abschätzung der klinischen Relevanz des Unterschieds zusätzlich die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) mittels Hedges‘ g berechnet [14]. Dazu wird die Lage des KI in Bezug auf die Irrelevanzschwelle von 0,2 betrachtet [14].

Effektschätzer, KI, p-Werte und Heterogenitätsmaße werden, wenn nicht gesondert gekennzeichnet, mittels der im Cochrane Handbuch (https://training.cochrane.org/handbook) beschriebenen Methodik mit der Software SAS oder R unter Verwendung des Pakets `meta` zusätzlich berechnet.

In Fällen, in denen auf Basis der verfügbaren Evidenz die Berechnung der zuvor beschriebenen Effektschätzer, KI, p-Werte und Heterogenitätsmaße nicht möglich ist, werden, sofern möglich, abweichende Maße zur Quantifizierung des Behandlungsunterschieds berichtet und dies entsprechend gekennzeichnet.

Patientenrelevanz und Operationalisierung der Endpunkte

Im Folgenden wird die Patientenrelevanz und Validität der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte begründet und deren Operationalisierung beschrieben.

Mortalität

Mortalität (UE mit Todesfolge)

Die Mortalität, im vorliegenden Fall im Rahmen der UE erhoben, zählt aufgrund ihrer eindeutigen Erhebung (nur Tod zählt als Ereignis) zu den harten, patientenrelevanten Endpunkten. Dies bestätigt auch der G-BA: Nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [13]. Entsprechend ist die Gesamtmortalität als patientenrelevanter Endpunkt im Sinne der VerfO anzusehen.

Es wird der Anteil verstorbener Patienten betrachtet. Die Operationalisierung als Tod jeglicher Ursache wird gewählt, um einen Selektionsbias aufgrund des Ausschlusses bestimmter Todesfälle auf Basis von vermuteter Kausalität zu vermeiden.

Morbidität

Virologisches Ansprechen (HDV-RNA)

Ein Hauptziel in der Therapie chronischer Viruserkrankungen wie der HDV-Infektion ist die Senkung von Morbidität und Mortalität über die Reduktion der Viruslast, dies idealerweise durch die vollständige Elimination des Virus im Sinne einer Heilung, oder aber zumindest eine möglichst vollständige und dauerhafte Senkung der Viruslast [15-19]. Das Ziel der antiviralen Behandlung der viralen Hepatitis ist insbesondere die Vermeidung von leberbedingten Komplikationen wie Leberfibrose, Leberzirrhose, Leberdekompensation, Entwicklung eines HCC und leberbedingtem Tod [20, 21].

Im Gegensatz zu anderen RNA-Viren besitzt HDV keine eigene HDV-RNA-Polymerase, sondern ist für seine Replikation auf die RNA-Polymerase des Wirts angewiesen. Die einzige enzymatische Aktivität von HDV selbst wird durch Ribozyme vermittelt. Entsprechend kann die Therapie der HDV-Infektion nicht wie bei anderen Formen der chronischen Virushepatitis auf die HDV-RNA-Polymerase abzielen. Dies erschwert die Entwicklung antiviraler Medikamente gegen HDV, die analog zur antiviralen Therapie der HCV-Infektion eine sofortige hohe Wirksamkeit zeigen [22].

Die chronische Hepatitis D gilt als die schwerste und aggressivste Form der chronischen viralen Hepatitiden [21]. Ungeachtet dessen treten die Virus-bedingten schwerwiegenden klinischen Folgen einer viralen Hepatitis wie Zirrhose, HCC oder Tod auch bei einer HDV-Infektion oft erst nach Jahren auf. Entsprechend kann die Wirksamkeit und der klinische Nutzen einer antiviralen Therapie im zeitlichen Rahmen von klinischen Therapie-Studien in der Regel nicht erfasst werden. Surrogatparameter, die den Krankheitsverlauf vorhersagen können, respektive

valide Surrogatendpunkte ermöglichen in solchen Fällen Rückschlüsse auf die Wirkung einer Therapie auf einen klinischen Endpunkt von Interesse [23].

Eine Infektion mit HDV ist nur zusammen mit dem HBV möglich, wobei bereits eine HBV-Monoinfektion mit dem Risiko für die Entstehung von Leberzirrhose und HCC assoziiert ist [15]. Eine chronische HBV-Infektion wird für über 50% aller HCC-Fälle ursächlich verantwortlich gemacht und das Lebenszeitrisiko, eine Zirrhose und/oder ein HCC zu entwickeln, liegt bei 15-40%. Das Risiko für ein HCC ist dabei bei Patienten mit Zirrhose deutlich erhöht [24]. Bei HBV-Infizierten ist eine nachhaltige bzw. dauerhafte HBV-DNA-Suppression durch eine antivirale Therapie mit der Verhinderung von Leberzirrhose, hepatischer Dekompensation, HCC, Lebertransplantation und Tod assoziiert [15].

Eine chronische HDV-Infektion ist mit einem im Vergleich zur HBV-Monoinfektion weiter erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose und Dekompensation, sowie weiterer hepatischer Komplikationen einschließlich der Entwicklung eines HCC und Tod assoziiert [25-32]: So ist das relative Risiko, eine Leberzirrhose zu entwickeln, bei anti-HDV-positiven Patienten fast viermal höher als bei HBV-monoinfizierten Patienten [29] und eine Zirrhose ist der Hauptrisikofaktor für klinische Spätkomplikationen [33]. Des Weiteren ist die HDV-Infektion ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines HCC [31, 32], und die 5-Jahres-Mortalität von HBV/HDV-Koinfizierten ist doppelt so hoch wie die von HBV-Monoinfizierten [27, 34].

Den meisten Studien zufolge ist eine nachweisbare und anhaltende Virämie (HDV-RNA in Blut oder Serum) mit dem klinisch ungünstigsten Verlauf und den schwerwiegendsten Langzeitfolgen verbunden [35-39]. Eine HDV-Virämie ist ein unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung von Zirrhose, Dekompensation, HCC und Tod, und eine höhere Viruslast scheint mit höheren Transaminasen und einem schlechteren klinischen Ergebnis verbunden zu sein [33, 40]. Patienten mit HDV-Virämie haben beispielsweise ein 3,8-fach und 2,6-fach höheres Risiko für leberbedingte Komplikationen und HCC [36]. Des Weiteren gibt es auch Hinweise, dass die Krankheitsprogression nicht nur direkt mit dem Grad der HDV-Virämie zusammenhängt, sondern auch auf eine direkte zytotoxische Wirkung des HDV selbst zurückzuführen ist [41, 42].

Umgekehrt hat eine Senkung der Viruslast ebenso wie eine durch die Normalisierung der ALT reduzierte Hepatitis (Nekroinflammation, siehe Biochemisches Ansprechen) einen positiven Einfluss auf die Krankheitsprogression und führt zu einem verringerten Risiko für die Entwicklung leberbedingter Komplikationen. Dies ist biologisch plausibel und für HCV/HBV hinreichend belegt [20]. Auch im Hinblick auf eine HDV-Infektion gilt die positive Auswirkung der Senkung der Viruslast auf den Krankheitsverlauf als belegt: So ist der der Abfall der Viruslast mit klinischen Vorteilen assoziiert: Studien mit Interferon alfa konnten nicht nur zeigen, dass ein Abfall der Viruslast zu einer klinischen Verbesserung führt [39, 42-44], sondern auch, dass Patienten, die zwei Jahre nach Ende der Therapie noch HDV-RNA negativ waren, im Vergleich zu den anderen Patienten eine geringere Wahrscheinlichkeit aufwiesen, aufgrund einer Lebererkrankung zu versterben (p=0,032) oder leberbedingte Komplikationen zu entwickeln (p=0,006) [45]. Eine retrospektive Analyse der kontrollierten,

prospektiven Hep-Net International Delta Hepatitis Intervention Trial (HIDIT)-I nach zehn Jahren zeigte, dass der Rückgang der leberbedingten Komplikationen (hepatische Dekompensation, HCC, Lebertransplantation, und leberbedingter Tod) mit der HDV-RNA-Negativierung sowohl zu einem beliebigen Zeitpunkt ($p<0,01$) als auch zur letzten Visite in Bezug stand ($p=0,02$) [46].

Auch eine Langzeitanalyse mit 648 Patienten aus 14 Zentren in 11 Ländern des Hepatitis Delta International Network (HDIN) Registers mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,4 Jahren bestätigt nicht nur den schweren Krankheitsverlauf der Hepatitis D, sondern liefert weitere Belege dafür, dass die HDV-Virämie ein Hauptrisikofaktor für das Fortschreiten der Erkrankung ist. Alle Patienten mussten seit mindestens sechs Monaten HBsAg- und Anti-HDV-positiv sein, des Weiteren mussten sie eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 6 Monaten haben. Während des Beobachtungszeitraums entwickelten 195 Personen (32%) mindestens ein leberbezogenes Ereignis – definiert als Dekompensation, HCC, Lebertransplantation oder leberbezogene Mortalität – nach durchschnittlich 3,5 ± 3,3 Jahren. In der Kaplan-Meier-Analyse war dabei eine Zirrhose bei Studienbeginn ($p<0,01$) mit einem schlechteren klinischen Langzeitergebnis verbunden. Hingegen zeigten Patienten mit nicht nachweisbarer HDV-RNA zu Studienbeginn ($p=0,025$) und während der Nachbeobachtungszeit ($p<0,01$) sowie mit vorheriger IFN-Behandlung oder einer IFN-Behandlung während der Nachbeobachtungszeit ($p<0,01$) einen günstigen klinischen Verlauf [47].

In einer weiteren multizentrischen, nationalen Kohortenstudie wurden retrospektiv klinische Verlaufsdaten von insgesamt 162 belgischen Patienten mit HBV-/HDV-Koinfektion aus dem Zeitraum von 2001 bis 2023 analysiert. Einschlusskriterien umfassten eine nachgewiesene HBsAg- oder HBV-DNA-Positivität, in Kombination mit Anti-HDV- oder HDV-RNA-Nachweis, sowie mindestens einem dokumentierten Verlaufskontrolltermin. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 6,2 Jahre. Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung wiesen 68 von 152 Patienten (44,7%) bereits eine fortgeschrittene Leberfibrose auf. Während der Nachbeobachtungszeit entwickelten 40 Patienten (24,7%) mindestens eine schwerwiegende leberbezogene Komplikation. In multivariaten Analysen konnte neben weiteren Markern für die Schwere der Lebererkrankung die HDV-RNA-Positivität zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung als unabhängiger Risikofaktoren für schwere leberbezogene Komplikationen identifiziert werden. HDV-RNA-positive Patienten hatten ein 4,7-fach höheres Risiko für schwerwiegende leberbezogene Ereignisse als Patienten mit nicht nachweisbarer HDV-RNA: Die kumulative Gesamtinzidenz schwerer leberbezogener Ereignisse nach HDV-RNA-Status bei der letzten Untersuchung war bei HDV-RNA positiven Patienten signifikant erhöht ($p=0,001$). Die HDV-RNA-Positivität blieb in allen untersuchten multivariaten Modellen unabhängig mit den Behandlungsergebnissen assoziiert [48].

Weitere Untersuchungen zur Bedeutung der HDV-Viruslast im Hinblick auf das Auftreten von leberbezogenen Ereignissen bei HDV-infizierten Patienten wurden kürzlich auf dem European Association for the Study of the Liver (EASL)-Kongress 2025 präsentiert. Dabei handelt es sich um eine große Kohorte von Anti-HDV-positiven Patienten aus einer retrospektiven, multizentrischen Real-World-Studie, die Patienten aus sechs EU-Zentren (Bukarest, Hannover,

London, Lyon, Mailand und Stockholm) des D-SOLVE-Konsortiums einschließt. Diese wurden in einer Längsschnittanalyse im Median 55 Monate lang beobachtet. Während des Studienzeitraums begannen die meisten Patienten mit einer Anti-HBV- bzw. Anti-HDV-Behandlung (meist mit BLV in den letzten drei Jahren). Eine nachweisbare HDV-RNA erwies sich als ein unabhängiger Hauptfaktor für die Entstehung von leberbezogenen Ereignissen (HCC und Dekompensation): Bei HDV-RNA-positiven Patienten mit Zirrhose zu Baseline lagen die kumulativen 5-Jahres-Inzidenzraten für HCC und Dekompensation bei 10,1 % bzw. 14,2 %, während bei HDV-RNA-negativen Patienten keine Ereignisse auftraten [49]. Eine nachweisbare HDV-RNA zu Studienbeginn konnte sowohl allein betrachtet (univariat) als auch zusammen mit anderen Faktoren (multivariabel) das Auftreten von leberbezogenen Ereignissen signifikant vorhersagen [50].

Diese Untersuchungen weisen deutlich darauf hin, dass der HDV-RNA-Status einen zentralen Risikofaktor für das Fortschreiten der Erkrankung darstellt. Eine persistierende HDV-RNA-Viruslast ist mit einem erhöhtem Risiko für die Entwicklung leberbezogener Ereignisse verbunden. Dies bestätigt auch eine kürzlich veröffentlichte systematische Recherche und Meta-Analyse basierend auf 12 – teilweise bereits beschriebenen – Studien: Patienten mit nachweisbarer HDV-RNA zeigten ein deutlich erhöhtes Risiko für das Fortschreiten zu schweren Leberkomplikationen als Patienten ohne nachweisbare HDV-RNA. Jeder in dieser Meta-Analyse analysierte Endpunkt macht deutlich, wie wichtig die Behandlung von HDV-RNA-positiven Patienten ist, um eine virale Suppression oder eine HDV-RNA-Negativität zu erreichen und damit Morbidität und Mortalität deutlich zu reduzieren [51].

Für die Zulassung von anti-HDV-Medikamenten werden von den Zulassungsbehörden Surrogatendpunkte als valide betrachtet, die mit hinreichender Wahrscheinlichkeit einen klinischen Nutzen vorhersagen [52, 53]. Da sich Leberkomplikationen wie HCC und leberbedingte Mortalität erst nach längerer Zeit entwickeln, würde der direkte Nachweis der Auswirkungen der Therapie auf klinische Endpunkte eine längere Nachbeobachtungszeit erfordern. Das Fortschreiten der Erkrankung wird durch die antivirale Therapie so stark verlangsamt, dass eine unverhältnismäßig lange Beobachtungszeit in klinischen Studien nötig wäre, um klinische Endpunkte wie Morbidität und Mortalität adäquat zu erfassen, und die Ereignishäufigkeiten bei normaler Studiendauer von 48 und 96 Wochen sind nicht ausreichend. Klinische Endpunkt-Studien sind vor diesem Hintergrund kaum mehr möglich: Zum einen ist es ethisch nicht vertretbar, einen Patienten bis zu einem klinischen Ereignis auf einem Regime zu belassen, wenn dies gegebenenfalls durch die Initiierung einer Therapie verhindert werden könnte, zum anderen stellen sowohl die erforderliche Studiendauer als auch die notwendige Patientenzahl praktische Hindernisse dar. In der Indikation HIV ist eine klare Korrelation zwischen den Surrogatparametern Viruslast und Cluster of Differentiation (CD)4-Zellzahl und den entsprechenden Morbiditäts- und Mortalitäts-Endpunkten in klinischen Studien vielfach validiert worden. Entsprechend werden Zulassungsstudien im HIV-Bereich seit 1997 im Grunde ausnahmslos unter Verwendung dieser validierten Surrogate durchgeführt. Auch im Anwendungsgebiet der HDV-Infektion ist es ethisch nicht vertretbar, einen Patienten bis zu einem klinischen Ereignis zu beobachten, obwohl im Verumarm der Studie eine wirksame

antivirale Therapie verfügbar wäre, um dieses zu verhindern, dies insbesondere vor dem Hintergrund, dass im Vergleichsarm keine wirksame antivirale Therapie[6] zur Verfügung steht.

Zusammengefasst ist der nachweislich ausschlaggebende Faktor für die Krankheitsprogression bei HDV-Infizierten die Persistenz der viralen Replikation, wohingegen deren behandlungsinduzierte Reduktion oder Suppression der Viruslast zu einem klinischen Nutzen führt [19]. Als geeigneter Surrogatendpunkt wird daher ein Rückgang der HDV-RNA-Viruslast unter die Nachweisgrenze (Negativierung) in Verbindung mit einer Verbesserung der assoziierten Hepatitis (Nekroinflammation) betrachtet, die durch biochemisches Ansprechen erkennbar ist (ALT-Normalisierung) [19, 52]. Neben einer Negativierung der HDV-RNA wird dabei auch ein Abfall der HDV-RNA-Viruslast um 2 $\log_{10}$ als Nachweis eines klinischen Nutzens einer HDV-Therapie angesehen, insbesondere im Rahmen einer Dauertherapie [19, 43, 52, 54, 55]. Auf einer von der EASL und der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) gemeinsam organisierten Konferenz wurde unter Beteiligung der Food and Drug Administration (FDA) und der EMA bestätigt, dass ein Abfall der HDV-RNA um $\geq$2 $\log_{10}$ IU/mL unter Therapie als adäquater Surrogatmarker für die initiale Wirksamkeit gilt [55]. Die Suppression der HDV-RNA verbunden mit einer ALT-Normalisierung ist inzwischen ein anerkannter Surrogatendpunkt in klinischen Studien [56].

Auch die EMA sieht einen qualitativen Zusammenhang zwischen HDV-RNA-Positivität und klinischem Ergebnis und hat entsprechend den kombinierten Endpunkt aus HDV-RNA-Negativierung oder einem Rückgang der HDV-RNA um $\geq$2 $\log_{10}$ IU/mL in Verbindung mit einer ALT-Normalisierung für die Bewertung des klinischen Nutzens im Rahmen des Zulassungsverfahrens zu BLV in der vorliegenden Indikation als adäquat angesehen [53]. BLV erhielt in Europa am 31. Juli 2020 auf der Grundlage von Surrogatendpunkt-Daten aus Phase 2-Studien eine bedingte Zulassung, die am 18. Juli 2023 von der EMA in eine reguläre umgewandelt wurde. Im vorliegenden Anwendungsgebiet bestätigen zusätzlich Real-World-Daten die Sicherheit und Wirksamkeit von BLV bei Patienten mit chronischer HDV auch außerhalb von klinischen Studien, einschließlich bei Patienten mit fortgeschrittener kompensierter Zirrhose [10, 21].

In den vergleichbaren Anwendungsgebieten chronische Hepatitis C, respektive HIV ist das (dauerhafte) virologische Ansprechen regelhaft als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA anerkannt [12, 57-81]. Im Anwendungsgebiet HBV-Infektion hat der G-BA im Nutzenbewertungsverfahren zu TAF die Endpunkte virologisches und serologisches Ansprechen im Beschluss ergänzend dargestellt, da sie für die Beurteilung des klinischen Verlaufs bedeutsam sind [82]. Im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu BLV hat der G-BA die klinische Relevanz des virologischen Ansprechens auch im Anwendungsgebiet chronische Hepatitis D bestätigt und diesen Endpunkt ergänzend dargestellt [83].

[6] Als Immunmodulator weist PEG-IFN zwar auch eine gewisse Wirkung auf HDV auf [15], ist für die Therapie der chronischen HDV-Infektion jedoch nicht zugelassen (Modul 3A, Abschnitt 3.2.2).

Virologisches Ansprechen (HDV-RNA) ist definiert als nicht-nachweisbare HDV-RNA oder Abfall der Viruslast um ≥2 $\log_{10}$ IU/mL von Baseline (siehe Tabelle 4-19). Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit virologischem Ansprechen (HDV-RNA) zum Ende der Behandlung und zum Ende der Beobachtung. Zusätzlich werden die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts (Abfall der Viruslast um ≥2 $\log_{10}$ und nicht-nachweisbare HDV-RNA) dargestellt; des Weiteren wird die Veränderung der HDV-RNA im Vergleich zu Baseline untersucht[7].

Zusammengefasst ist die positive Auswirkung der hier relevanten Surrogatparameter (Abfall der HDV-RNA-Viruslast und ALT-Negativierung) im Hinblick auf die langfristige Vermeidung der Folgekomplikation und somit die klinische Endpunkte Zirrhose, HCC und Tod zwar qualitativ belegt, das Ausmaß der Korrelation zwischen dem Surrogatendpunkt klinisches Ansprechen und dem entsprechenden klinischen Endpunkt aktuell jedoch noch nicht quantifizierbar.

Virologisches Ansprechen stellt somit in der vorliegenden Indikation einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Biochemisches Ansprechen

Unter den hepatischen Enzymen werden die Aminotransferasen als Surrogatmarker für die Krankheitsaktivität der Leber herangezogen [19]. Die ALT findet sich vorrangig im Zytosol von Hepatozyten und die ALT-Aktivität in den Hepatozyten ist etwa 3.000-mal höher als die ALT-Aktivität im Serum. Bei einer Leberschädigung, beispielsweise im Rahmen einer viralen Hepatitis, verursacht die aus den geschädigten Hepatozyten freigesetzte ALT einen erheblichen Anstieg der ALT-Aktivität im Serum. Die ALT kommt auch in anderen Organen vor, allerdings ist die ALT-Konzentration in diesen viel geringer als in der Leber und sie gilt als der empfindlichste Marker für zelluläre Schäden an Hepatozyten [85]. Erhöhte ALT-Werte bei chronischen Hepatitiden sind mit histologischen Markern für Leberschäden assoziiert [86-88] und mit einer gesteigerten Nekroinflammation in der Histologie [19, 53], die ursächlich für die Progression der Fibrose ist. Des Weiteren sind erhöhte ALT-Werte mit Langzeitkomplikationen wie Zirrhose und HCC assoziiert [19].

Bei Patienten mit chronischer Hepatitis B wurde gezeigt, dass das kumulative Lebenszeitrisiko für die Entwicklung von Zirrhose und HCC mit höheren ALT-Werten ansteigt, wobei das größte Risiko bei Patienten mit einem ALT-Wert von ≥45 U/L festgestellt wurde [89]. In einer weiteren Studie hatten Patienten mit chronischer Hepatitis B mit ALT-Normalisierung nach drei, sechs, neun und zwölf Monaten Therapie im Vergleich zu Patienten ohne ALT-Normalisierung ein geringeres Risiko für hepatische Komplikationen: Die kumulative Inzidenz kombinierter Leberereignisse betrug nach sechs Jahren 3,51% bei ALT-Normalisierung und

[7] Im Hinblick auf den Abfall der Viruslast ist zu berücksichtigen, dass aufgrund des Wirkmechanismus von BLV nicht die Replikation von HDV an sich inhibiert wird, sondern die Infektion von neuen Hepatozyten durch HDV. BLV hat somit keinen direkten Effekt auf die vorhandene Viruslast, respektive deren Abfall. Ein Rückgang der HDV-RNA während der Therapie mit BLV ist entsprechend auf eine Verringerung der Hepatozyten zurückzuführen, die infiziert sind und HDV-RNA produzieren [84].

5,70% ohne ALT-Normalisierung (p<0,001) [88]. In einer Studie mit Patienten mit chronischer Hepatitis D waren erhöhte ALT-Werte mit der Entstehung einer Fibrose assoziiert (Ishak-Fibrose-Score von 5 bis 6 oder ein histologischer Aktivitätsindex von 8 bis 18; p=0,002) [86]. Weitere Untersuchungen zeigen, dass bei Patienten mit chronischer HBV-Infektion, die ein Jahr nach Beginn der Therapie mit Nukleos(t)idanaloga eine ALT-Normalisierung erreichen, das Risiko für ein HCC verringert war [90, 91].

Umgekehrt korreliert die ALT-Normalisierung nachweislich mit verbesserten klinischen Ergebnissen [92] und einer klinisch relevanten Verbesserung der Morbidität [93], wie beispielsweise einer geringeren Progressionsrate zur Zirrhose [53]. Entsprechend ist sie ein wichtiger patientenrelevanter Endpunkt bei der Beurteilung des klinischen Krankheitsverlaufs bei viraler Hepatitis und der Überwachung der ALT-Werte kommt eine hohe Relevanz für die Beurteilung des klinischen Verlaufs zu [94, 95]. Es ist unbestritten, dass bei chronischen Hepatitiden ALT-Erhöhungen auf eine anhaltende Nekroinflammation hinweisen, die ursächlich für das Fortschreiten der Fibrose verantwortlich ist. Die EMA erkennt seit Jahrzehnten eine ALT-Normalisierung, die für eine verringerte Nekroinflammation in der Leber steht, als Surrogat für eine Verringerung der Fibroseprogression bei chronischer Hepatitis B und chronischer Hepatitis C an [53]. Die ALT-Normalisierung stellt somit ein anerkanntes Surrogat für den klinischen Nutzen einer Therapie bei chronischer Virushepatitis dar, da in dieser Indikation im Hinblick auf Dauer und Umfang die Durchführung von Studien zum direkten Nachweis einer Auswirkung auf klinische Endpunkte nicht möglich ist [53]. Dies wird auch für die chronische Hepatitis D als relevant angesehen. Da eine anhaltende virologische Aktivität für die ALT-Erhöhung und die damit einhergehende Nekroinflammation erforderlich ist, wird die ALT-Normalisierung in Kombination mit einem Rückgang der HDV-RNA-Viruslast als geeigneter Surrogatendpunkt für den Nachweis der Wirksamkeit in Studien betrachtet [52, 53]. Analog zum virologischen Ansprechen wird die Normalisierung der ALT-Werte als valide betrachtet, mit hinreichender Wahrscheinlichkeit einen klinischen Nutzen vorherzusagen [52, 53] und stellt in Verbindung mit einer HDV-RNA-Suppression ein klares Therapieziel dar [55].

Entsprechend wird biochemisches Ansprechen in Form der Surrogatendpunkte ALT-Normalisierung und ALT-Veränderung im Vergleich zu Baseline dargestellt (siehe Tabelle 4-19).

Kombiniertes Ansprechen (Virologisches und biochemisches Ansprechen)

Das kombinierte Ansprechen setzt sich zusammen aus dem virologischen (HDV-RNA) und dem biochemischen Ansprechen (ALT-Normalisierung) und ist als intermediärer Surrogatmarker für die Wirksamkeit der Behandlung etabliert und empfohlen (siehe auch die Ausführungen zum virologischen und biochemischen Ansprechen) [55, 56]. Real-World-Daten zeigen, dass ein virologisches Ansprechen mit einem Rückgang der HDV-RNA bei den meisten Patienten zu einer Verringerung der entzündlichen Aktivität in der Leber führt und unterstützen somit den Nutzen des von der FDA und der EMA vorgeschlagenen kombinierten virologischen und biochemischen primären Endpunkts in klinischen Studien [84].

Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit kombiniertem Ansprechen (HDV-RNA und ALT-Normalisierung) zum Ende der Behandlung und zum Ende der Beobachtung (siehe Tabelle 4-19).

EQ-VAS

Der European Quality of Life 5 Dimensions 3 Levels (EQ-5D-3L) ist ein standardisiertes, generisches Instrument zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, das von der EuroQol-Gruppe entwickelt wurde. Er gehört zu den am weitesten verbreiteten Instrumenten und wurde für viele Länder validiert [96, 97]. Neben der Abfrage des Gesundheitszustands in fünf verschiedenen Domänen ist auch eine visuelle Analogskala (VAS) enthalten. Dort beurteilt der Patient selbst auf einer Skala von 0 bis 100 seinen aktuellen Gesundheitszustand am Tag der Erhebung, wobei 0 Punkte für den schlechtesten vorstellbaren und 100 Punkte für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand stehen [96]. Mithilfe der EQ-VAS wird der Gesundheitszustand erhoben, wie er vom Patienten selbst beurteilt wird; dies ist patientenrelevant.

Die EQ-VAS wird vom G-BA standardmäßig in verschiedenen Indikationen in der Nutzendimension Morbidität als Maß für den Gesundheitszustand bei der Beurteilung des Zusatznutzens als valides Instrument in die Nutzenbewertung eingeschlossen, unter anderem auch in der Indikation chronische Hepatitis C [67, 68].

Es werden die Anzahl und der Anteil der Patienten mit EQ-VAS Verbesserung (definiert als ein Anstieg des EQ-VAS-Wertes um mindestens 15% der Skalenspannweite) sowie die Veränderung des mittleren EQ-VAS-Wertes im Vergleich zu Baseline dargestellt (siehe Tabelle 4-33).

FSS

Fatigue oder Fatigue-Syndrom ist ein sehr häufig auftretendes Symptom sowohl bei Patienten mit chronischer HDV-Infektion als auch bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen allgemein, das die Lebensqualität der Patienten maßgeblich beeinträchtigt [98, 99]. Es handelt sich bei Fatigue um einen Symptomenkomplex, der mit einer Reihe von Beschwerden wie Antriebslosigkeit, Unwohlsein und Erschöpfung beschrieben wird, wobei die Symptome disproportional zu allen kürzlich vorangegangenen Anstrengungen stehen. Der Einfluss auf das alltägliche Leben der Patienten ist enorm; mit negativen Auswirkungen auf körperliche Aktivität, Familien- und Berufsleben. Die Patienten leiden an reduzierter Motivation, eingeschränkter Merk- und Konzentrationsfähigkeit, verringerter Ausdauer sowie an mit der Fatigue assoziierten Problemen wie Schlafstörungen und Depressionen [100].

Die FSS ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Beurteilung des Schweregrads der Fatigue-Symptome und ihres Einflusses auf die Leistungsfähigkeit und den Alltag des Patienten. Jedes der neun Items wird auf einer 7-stufigen Likert-Skala bewertet, wobei 1 die vollständige Ablehnung der Aussage und 7 die vollständige Zustimmung zur Aussage anzeigt. Höhere Werte bedeuten ein höheres Ausmaß der Fatigue [101, 102]. Die FSS zeigt sehr gute psychometrische Eigenschaften und ist eines der wenigen Instrumente, die in der Lage sind, Veränderungen über die Zeit zu detektieren [103].

Die FSS wurde in der Indikation Hepatitis C validiert [102], seitens des IQWiG als valides Instrument zur Erfassung des Symptoms Müdigkeit und als patientenrelevant eingestuft [104] und vom G-BA in dieser Indikation auch in die Nutzenbewertung eingeschlossen [68]. Eine Verbesserung der Fatigue ist ein direkt für den Patienten spürbarer und somit patientenrelevanter Effekt.

Es werden die Anzahl und der Anteil der Patienten mit FSS-Verbesserung (definiert als ein Anstieg des FSS-Wertes um mindestens 15% der Skalenspannweite) sowie die Veränderung des mittleren FSS-Wertes im Vergleich zu Baseline dargestellt (siehe Tabelle 4-38).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Unabhängig von der Ätiologie ist der negative Einfluss chronischer Lebererkrankungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gut belegt, insbesondere bei Patienten mit chronischer Hepatitis C [105]. Aber auch Patienten mit chronischer Hepatitis B leiden unter einer schlechteren Lebensqualität als die Allgemeinbevölkerung, vor allem bei Vorliegen von Zirrhose oder HCC [106, 107]. Patienten mit chronischer Hepatitis D weisen in patientenberichteten Instrumenten wie dem Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire und Chronic Liver Disease Questionnaire schlechtere Werte als Hepatitis-B-Patienten auf und sind stärker in ihren täglichen Aktivitäten eingeschränkt als die Allgemeinbevölkerung [108]. In einer retrospektiven deutschen Studie mit HBV- und HBV/HDV-koinfizierten Patienten gab über die Hälfte der HDV-infizierten Patienten an, mäßig bis sehr stark in ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingeschränkt zu sein [109].

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie MYR301 anhand des Fragebogens Hepatitis Quality of Life™ (HQLQ) erhoben. Der HQLQ war der erste spezifisch für eine virale Lebererkrankung (Hepatitis C) entwickelte Fragebogen [110, 111], der in der Folge von QualityMetric weiterentwickelt und etwas gekürzt wurde. Der HQLQ beinhaltet zum einen den umfassend validierten und anerkannten Short Form 36 Health Survey (SF-36) Fragebogen als generisches Maß für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und zum anderen weitere Hepatitis-spezifische Fragen zur Bewertung der funktionalen Gesundheit und des Wohlbefindens der Patienten.

Der SF-36 ist eines der am häufigsten verwendeten, generischen Instrumente zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [112]. Die SF-36v2-Items sind in acht Skalen gegliedert: Körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Darüber hinaus können zwei zusammenfassende Maße berechnet werden: der körperliche Summenscore und psychische Summenscore. Die zusätzlichen Hepatitis-spezifischen Fragen des HQLQ sind in vier Skalen eingeteilt: Gesundheitliche Probleme, positives Wohlbefinden, Hepatitis-spezifische gesundheitliche Probleme und Hepatitis-spezifische Einschränkungen.

Die Verwendung eines generischen Fragebogens zur Erhebung der Lebensqualität (bevorzugt des SF-36) sowie eines krankheitsspezifischen Fragebogens wird vom G-BA explizit empfohlen. Die beiden Summenscores Physical Component Summary (PCS) und Mental

Component Summary (MCS) des SF-36 wurden vom G-BA in zahlreichen früheren Verfahren anerkannt, unter anderem auch in der Indikation chronische Hepatitis C [65].

Es werden die Anzahl und der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (definiert als einer Verbesserung der jeweiligen Scores um 15% der Skalenspannweite) sowie die Veränderung im Vergleich zu Baseline dargestellt, jeweils für die dem SF-36 entsprechenden Skalen des HQLQ und den Hepatitis-spezifischen Fragen des HQLQ (siehe Tabelle 4-43).

UE

Dem Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil kommt generell bei jeder Therapie eine besondere Bedeutung zu: Neben den erwünschten Wirkungen eines Arzneimittels treten in vielen Fällen auch UE auf, die den Patienten neben der eigentlichen Erkrankung physisch und psychisch belasten können. Die Bedeutung von UE ist abhängig von ihrer Schwere, ihrer Häufigkeit, ihrer Behandelbarkeit, respektive der Reversibilität ihrer Symptome.

Entsprechend werden neben Wirksamkeits- und Lebensqualitätsparametern auch UE als Endpunkte in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Sowohl der G-BA als auch das IQWiG erkennen UE als patientenrelevanten Endpunkt an [13, 14].

Die Erhebung von UE erfolgt im Rahmen klinischer Studien standardisiert mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA 26.0) und nach den Regeln der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use Good Clinical Practice.

Es wird der Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis betrachtet. Relevante Ereignisse sind Todesfälle, SUE, schwere UE (definiert als UE Grad ≥3, respektive UE Grad 3-4), Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie UE nach SOC und PT. Sofern auf Basis der verfügbaren Evidenz möglich, werden UE nach SOC und PT gemäß folgender Häufigkeitskriterien selektiert:

- Jegliche UE nach SOC und PT, die bei ≥10% der Patienten in einem Studienarm oder bei ≥10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- SUE nach SOC und PT, die bei ≥5% der Patienten in einem Studienarm oder bei ≥10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE nach SOC und PT, die bei ≥5% der Patienten in einem Studienarm oder bei ≥10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

Die Gesamtraten UE und nicht schwere UE, Therapieabbrüche aufgrund UE nach SOC und PT sowie die UE-Raten unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse werden ergänzend dargestellt (siehe Tabelle 4-53).

Multiple Ereignisse pro Patient in den jeweiligen Kategorien der UE werden nur einmal gezählt, um Doppelungen zu vermeiden.

Ergänzende Endpunkte

Das HDV ist ein unvollständiges Virus, das allein nicht funktionstüchtig ist und sowohl für den Austritt aus infizierten Hepatozyten als auch für den Eintritt (Denovo-Eintritt) in Rezeptor-exprimierende, nicht infizierte Zellen, in bereits HDV-infizierte Hepatozyten oder in Zellen, die den Rezeptor exprimieren, aber auch (integrierte) HBV-DNA tragen, die HBV-Hüllproteine benötigt. Da eine Infektion mit HDV entsprechend nur zusammen mit dem HBV möglich ist, stellt die Bestimmung der HBV-DNA eine Ergänzung der Messung der HDV-RNA dar, um das virologische Ansprechen auf eine Behandlung zu beurteilen [95]. Die Messung der HBV-DNA ist zusammen mit der Messung des HBsAg als Marker der Replikation von HBV wichtig, da eine Abnahme dieser Marker die Replikation von HDV negativ beeinflusst.

Im Hinblick auf die HBV-Grunderkrankung werden die explorativen Endpunkte virologisches Ansprechen (HBV-DNA) und HBsAg-Ansprechen ergänzend dargestellt (siehe Tabelle 4-19).

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 Heterogenitätsschätzung[8] 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 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

[8] 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.

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 verwendet[9] 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[10, 8] 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.

Nicht zutreffend.

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.

[9] 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.
[10] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Auf Studienebene dienen Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit gegenüber methodischer Variation. Dabei können beispielsweise die Wahl der Auswertungspopulation (ITT-Population vs. alternative Population), der Imputationsalgorithmus (Observed-Auswertung vs. Last Observation Carried Forward [LOCF]-Imputation), die Endpunktoperationalisierung (Ein- oder Ausschluss bestimmter Kriterien) oder der Einschluss von Patienten, die aus besonderen Gründen nicht in der primären Analyse berücksichtigt wurden, variiert werden. Dabei ist man auf die Verfügbarkeit solcher Analysen aus den Einzelstudien angewiesen.

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.

Es werden Subgruppenanalysen durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant ist oder ob es Hinweise auf eine Effektmodifikation gibt. Datenquellen für Subgruppenresultate sind Subgruppenanalysen aus Studienberichten sowie post-hoc Analysen. Folgende Subgruppen werden getrennt betrachtet:

- Alter
- Geschlecht
- Region
- Nukleos(t)idanaloga zu Baseline
- IFN-Vortherapie
- Anti-Drug-Antikörper (ADA)[11]

sowie als Maß der Krankheitsschwere:

- Zirrhose zu Baseline
- HDV-RNA zu Baseline
- ALT zu Baseline
- Fibrosestadium nach Metavir-Score

Außerdem werden ergänzend die Subgruppenmerkmale HBV-DNA und HBeAg zu Baseline dargestellt.

In Abschnitt 4.3.1.3.2 werden die Cut-off und die Relevanz der Subgruppenanalysen begründet.

Den Modulvorlagen entsprechend werden Subgruppenanalysen nur dann dargestellt und als relevant erachtet, wenn mindestens zehn Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen und bei binären Endpunkten zudem in einer Subgruppe mindestens zehn Ereignisse beobachtet wurden. Für UE nach SOC und PT werden Subgruppenanalysen durchgeführt, sofern für die jeweilige SOC bzw. den jeweiligen PT auf Basis der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vorliegt.

Grundsätzlich werden Subgruppenanalysen für jeden Endpunkt für die primär relevante Analyse betrachtet.

[11] Im Rahmen eines explorativer Endpunkts der Studie MYR301 wurden Immunogenitätsproben zur Bestimmung der ADA-Positivität und der Konzentration von BLV-Antikörpern gesammelt und untersucht.

Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Zur Identifikation von Effektmodifikationen wird für binäre und kontinuierliche Variablen ein auf dem Q-Test basierender p-Wert herangezogen. Bedeutsame Heterogenität zwischen den Subgruppen wird ab einem p-Wert von <0,05 angenommen. Sofern fazitrelevant, führt diese Effektmodifikation zu getrennten Nutzenaussagen.

Eine detaillierte tabellarische Darstellung von Subgruppenresultaten erfolgt nur für Subgruppenanalysen, die einen statistisch signifikanten Interaktionstest (p-Wert <0,05) aufweisen. Alle weiteren Subgruppenanalysen werden lediglich ergänzend in Anhang 4-G anhand der Ausgabe der statistischen Analysesoftware 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 darstellen[12]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[13] 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)[14] und Rücker (2012)[15] 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 ist[16].

[12] 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.
[13] 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.
[14] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[15] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[16] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[17, 18, 19]

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.*
- *Genaue 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.*

Nicht zutreffend.

[17] 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.
[18] 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
[19] 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.

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 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zbAM

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
MYR201[a]	Ja	Nein[b,c]	Abgeschlossen	96 Wochen Datenschnitte: Interimsanalyse: 10. April 2015 Finale Analyse: 21. Januar 2016	• BLV 2 mg 24 Wochen, PEG-IFN 48 Wochen • BLV 2 mg + PEG-IFN 24 Wochen, PEG-IFN 24 Wochen • PEG-IFN 48 Wochen
MYR202	Ja	Nein[b,c]	Abgeschlossen	48 Wochen Datenschnitte: Finale Analyse: 31. Januar 2018	• BLV 2 mg + TDF 24 Wochen, TDF 24 Wochen • BLV 5 mg + TDF 24 Wochen, TDF 24 Wochen • BLV 10 mg + TDF 24 Wochen, TDF 24 Wochen • TDF 48 Wochen
MYR203	Ja	Nein[b,c]	Abgeschlossen	72 Wochen Datenschnitte: 1. Interimsanalyse: 29. Mai 2018 (Gruppen A-D) 2. Interimsanalyse; (Gruppen E+F: hat nicht stattgefunden) Finale Analyse: 22. November 2019 (Gruppen A-F)	• PEG-IFN 48 Wochen • BLV 2 mg + PEG-IFN 48 Wochen • BLV 5 mg + PEG-IFN 48 Wochen • BLV 2 mg 48 Wochen • BLV 10 mg + PEG-IFN 48 Wochen • BLV 10 mg (5 mg zweimal täglich) + TDF 48 Wochen, TDF 24 Wochen

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
MYR204	Nein	Nein[b,d]	Abgeschlossen	144 Wochen Datenschnitte: Interimsanalyse (Woche 24): 9. Oktober 2020 Finale Analyse (Woche 144) 28. September 2022	• PEG-IFN 48 Wochen • BLV 2 mg + PEG-IFN 48 Wochen, 2 mg BLV 48 Wochen • BLV 10 mg + PEG-IFN 48 Wochen, 10 mg BLV 48 Wochen • BLV 10 mg 96 Wochen
MYR301	Nein	Ja[b,d,e]	Abgeschlossen	240 Wochen[f] Datenschnitte: 1. Interimsanalyse (Woche 24): 7. Dezember 2020 2. Interimsanalyse (Woche 48)[g]: 17. Oktober 2021 3. Interimsanalyse (Woche 96): 5. Februar 2023 4. Interimsanalyse (Woche 144)[h]: 26. Januar 2024	• Beobachtung 48 Wochen, BLV 10 mg 96 Wochen • BLV 2 mg 144 Wochen • BLV 10 mg 144 Wochen

a: Es handelt sich um die HDV-Substudie der Studie MYR201.

b: Die Firma MYR GmbH wurde von Gilead Sciences Inc. übernommen und ist seit März 2021 mit dem Abschluss der Übernahme eine hundertprozentige Tochtergesellschaft von Gilead. Der aktuelle Zulassungsinhaber von BLV ist Gilead Sciences Ireland UC.

c: Sponsor: Hepatera Ltd.

d: Ursprünglicher Sponsor: MYR GmbH.

e: Die Studie MYR301 wurde nach Abschluss der Übernahme der MYR GmbH von Gilead weitergeführt.

f: Gesamtdauer einschließlich 96 Wochen Nachbeobachtung. Ende der Behandlung nach 144 Wochen, vergleichender Behandlungszeitraum bis Woche 48.

g: Ende des vergleichenden Behandlungszeitraums

h: Ende des nicht-vergleichenden Behandlungszeitraumes

BLV=Bulevirtid, PEG-IFN=Peginterferon alfa, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 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 4-3 haben den Stand vom 11. Juli 2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zbAM

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
MYR201	Der Einsatz von PEG-IFN in Kombination mit BLV ist nicht zulassungskonform und der Einsatz von PEG-IFN als Intervention im Kontrollarm entspricht nicht der Umsetzung der zVT BSC [8].
MYR202	Die Studiendauer der randomisierten kontrollierten Phase ist zu kurz.
MYR203	Der Einsatz von PEG-IFN in Kombination mit BLV ist nicht zulassungskonform und der Einsatz von PEG-IFN als Intervention im Kontrollarm entspricht nicht der Umsetzung der zVT BSC [8].
MYR204	Der Einsatz von PEG-IFN in Kombination mit BLV ist nicht zulassungskonform und der Einsatz von PEG-IFN als Intervention im Kontrollarm entspricht nicht der Umsetzung der zVT BSC [8].
Ergebnisse zu den Studien MYR201, MYR 202, MYR203 und MYR204 werden in Anhang 4-G dargestellt. BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, PEG-IFN=Peginterferon alfa, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie	

In Studie MYR202 wird ein kontrollierter Vergleich des zbAM zur zVT lediglich über einen Zeitraum von 24 Wochen untersucht. Dieser Zeitraum wird in der Bewertung patientenrelevanter Endpunkte in der Indikation einer chronischen Erkrankung als zu kurz erachtet (siehe auch Abschnitt 4.2.2). Entsprechend wird die Studie ausgeschlossen und nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Die Ergebnisse der Gruppen A und D werden im Weiteren jedoch aufgrund der grundsätzlich zulassungskonformen Durchführung der Studie und der Umsetzung der zVT des G-BA im Kontrollarm ergänzend dargestellt.

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.

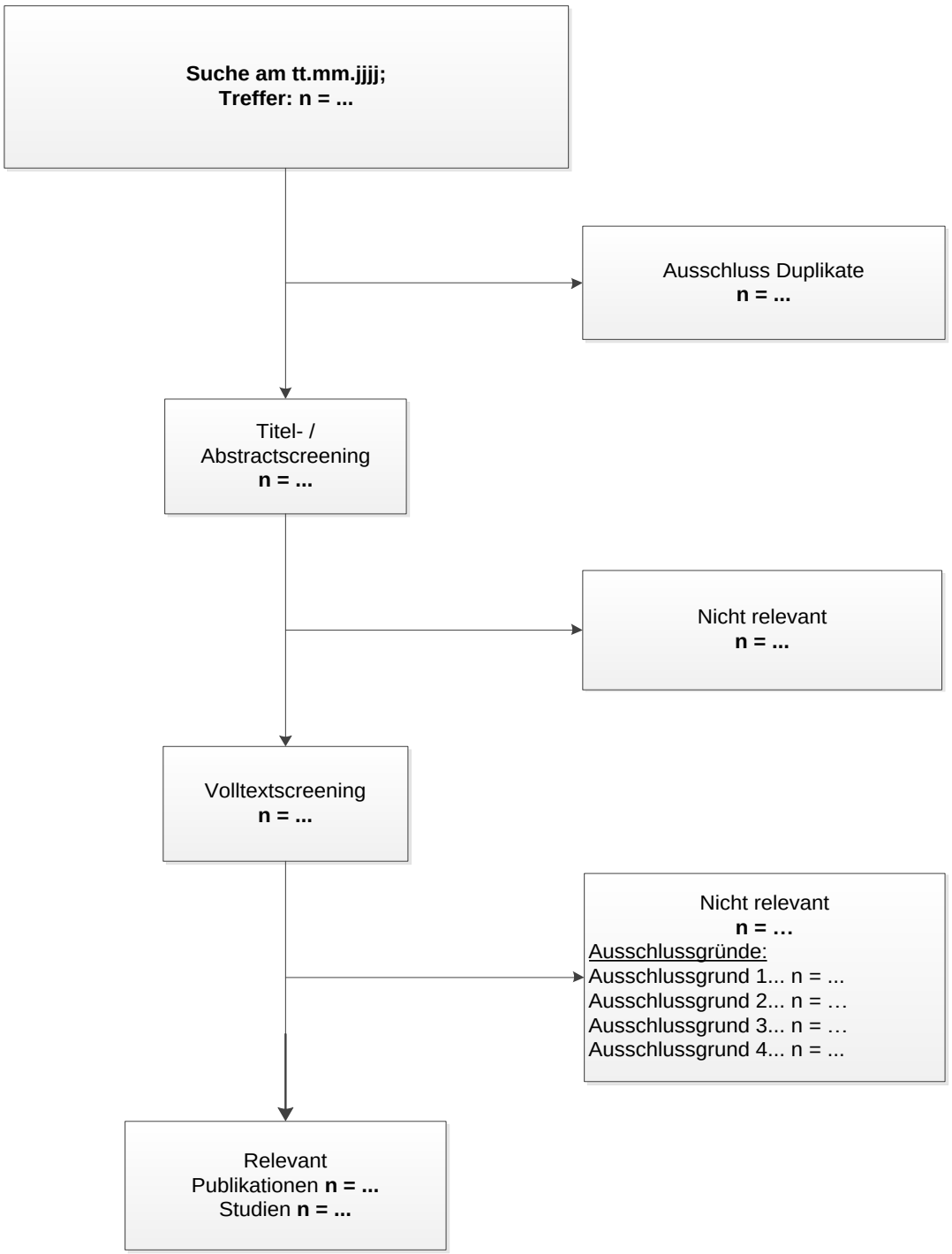

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zbAM BLV wurde am 11. Juli 2025 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 102 Treffer (ohne Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden.

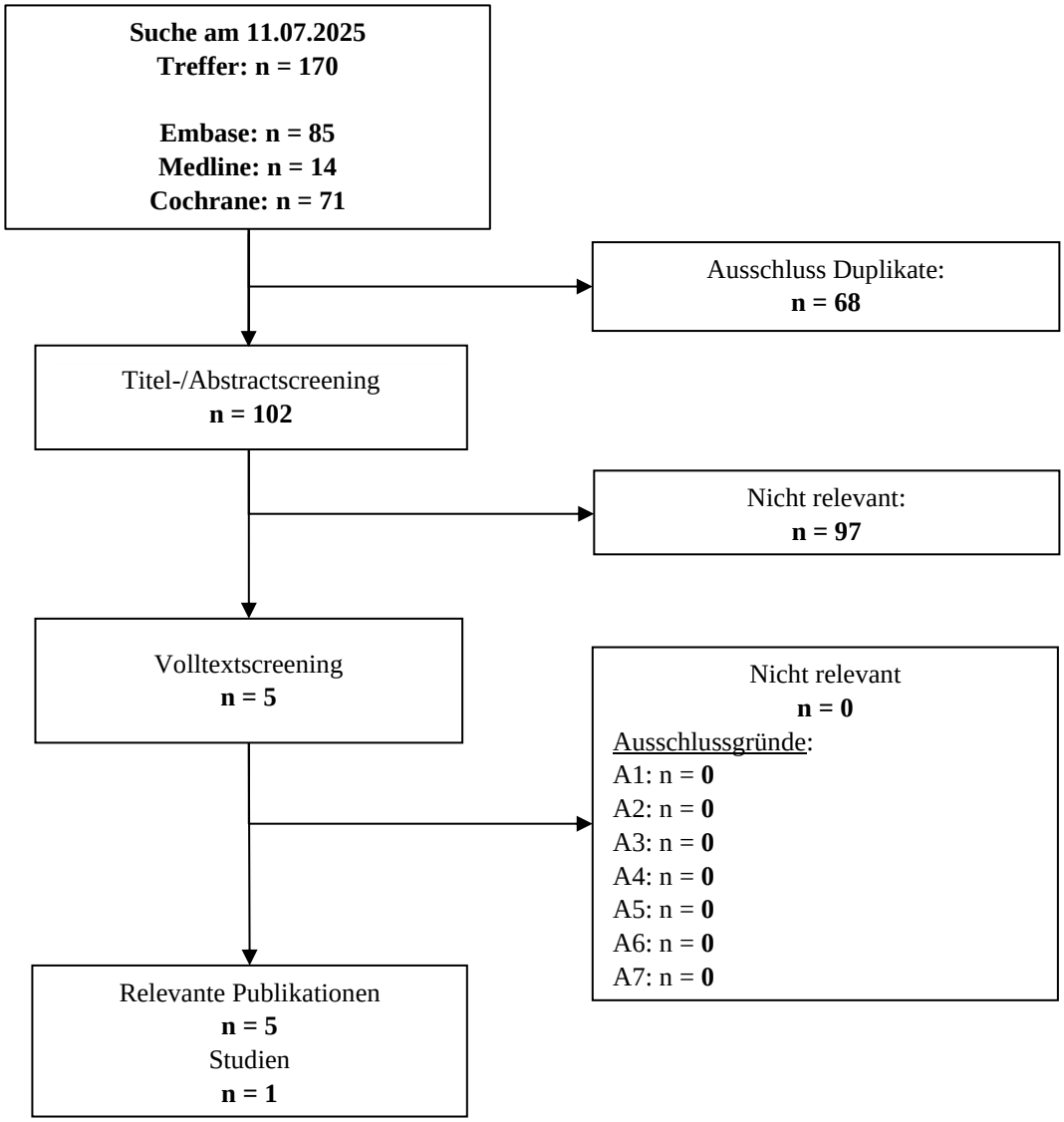

Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM BLV

BLV=Bulevirtid, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

Es konnten fünf Publikationen zu einer RCT identifiziert werden, die für die Bewertung von BLV relevant sind [113-117].

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 4-3) 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 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zbAM

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)**
MYR301	Clinicaltrials.gov [118] EU-CTR [119] WHO-ICTRP [120]	Ja	Ja	Abgeschlossen
Ergebnisse der Studie MYR202 werden ergänzend dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.1.1) 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. EU-CTR=European Union Clinical Trials Register, ICTRP=International Clinical Trials Registry Platform, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, WHO=Weltgesundheitsorganisation, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 4-5 haben den Stand vom 11. Juli 2025.

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 4-3) 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 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zbAM

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/ Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde auf Studien beschränkt, die bereits in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers, der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert wurden. Es konnten keine zusätzlichen Quellen (Daten zu Studienmethodik oder -ergebnissen) zu der Studie MYR301 identifiziert werden, die für die Bewertung von BLV im vorliegenden Anwendungsgebiet relevant sind. Des Weiteren konnten keine zusätzlichen Quellen zu der ergänzend dargestellten Studie MYR202 identifiziert werden.

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 Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-6 haben den Stand vom 11. Juli 2025.

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 4-7: Studienpool – RCT mit dem zbAM

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zbAM (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])**
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
MYR301	Nein	Ja[f,g,i]	Nein	Ja [121]	Ja [118-120]	Ja [113-117]
MYR202 (ergänzend)[e]	Ja	Nein[f,h]	Ja	Ja [122]	-[e]	-[e]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) 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.

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.

e: Ergebnisse der Studie MYR202 werden ergänzend dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.1.1)

f: Die Firma MYR GmbH wurde von Gilead Sciences Inc. übernommen und ist seit März 2021 mit dem Abschluss der Übernahme eine hundertprozentige Tochtergesellschaft von Gilead. Der aktuelle Zulassungsinhaber von BLV ist Gilead Sciences Ireland UC.

g: Ursprünglicher Sponsor: MYR GmbH.

h: Ursprünglicher Sponsor: Hepatera Ltd.

i: Die Studie MYR301 wurde nach Abschluss der Übernahme der MYR GmbH von Gilead weitergeführt.

BLV=Bulevirtid, G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

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 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zbAM

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**
MYR301	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase 3	Erwachsene Patienten mit chronischer HBV- und HDV-Infektion und erhöhter ALT beim Screening	Gruppe A: Beobachtung für 48 Wochen gefolgt von BLV 10 mg für 96 Wochen (n=51); Gruppe B: BLV 2 mg für 144 Wochen (n=49); Gruppe C[a]: BLV 10 mg für 10 Wochen (n=50)	Screening: 28 Tage Behandlung: 144 Wochen Follow-up: 96 Wochen Datenschnitte: siehe Tabelle 4-3	Deutschland, Italien, Russland und Schweden 17. April 2019 – 08. August 2024	**Primärer Endpunkt:** Virologisches (HDV-RNA) und biochemisches Ansprechen[b] zu Woche 48 **Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:** • Virologisches Ansprechen (HDV-RNA) zu Woche 48 • Biochemisches Ansprechen zu Woche 48 • EQ-5D-VAS • FSS • HQLQ • UE

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**
MYR202 (ergänzend)	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase 2	Erwachsene Patienten mit chronischer HBV- und HDV-Infektion	Gruppe A[a]: BLV 2 mg + TDF für 24 Wochen, gefolgt von 24 Wochen TDF (n=28); Gruppe B[a]: BLV 5 mg + TDF für 24 Wochen, gefolgt von 24 Wochen TDF (n=32); Gruppe C[a]: BLV 10 mg + TDF für 24 Wochen, gefolgt von 24 Wochen TDF (n=30); Gruppe D[c]: TDF für 48 Wochen (n=30)	Screening: 28 Tage[c], respektive 112 Tage[d] Behandlung: 24 Wochen Follow-up: 24 Wochen mit TDF-Behandlung Datenschnitte: siehe Tabelle 4-3	Russland, Deutschland 16. Februar 2016 - 31. Januar 2018	**Primärer Endpunkt:** Virologisches Ansprechen (HDV-RNA) zu Woche 24 **Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:** • Virologisches Ansprechen (HDV-RNA) zu Woche 48 • Virologisches (HDV-RNA) und biochemisches Ansprechen[b] zu Woche 24 und 48, • ALT-Veränderung im Vergleich zu Baseline zu Woche 24 und 48 • UE

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

a: Gruppe nicht nutzenbewertungsrelevant

b: HDV-RNA Ansprechen und ALT-Normalisierung

c: Für Patienten mit Nukleos(t)idanaloga-Behandlung für mindestens 12 Wochen vor dem Einschluss

d: Für Patienten, die eine Vorbehandlung mit TDF benötigten; davon TDF-Vorbehandlungszeitraum bis zu 84 Tage

Quellen: Klinischer Studienbericht MYR301 und MYR202

ALT=Alanin-Aminotransferase, EQ-5D-VAS=European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale, FSS=Fatigue Severity Scale, HBV=Hepatitis-B-Virus, HDV=Hepatitis-D-Virus, HQLQ=Hepatitis Quality of Life Questionnaire™, n=Anzahl der Patienten, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RNA=Ribonukleinsäure, TDF=Tenofovirdisoproxil, UE=Unerwünschtes Ereignis, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zbAM

Studie	**Gruppe A**	**Gruppe B**	**Gruppe C**	**Gruppe D**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
MYR301	**zVT für 48 Wochen gefolgt von 10 mg BLV s.c. einmal täglich für 96 Wochen**	**2 mg BLV s.c. einmal täglich für 144 Wochen**	10 mg BLV s.c. einmal täglich für 144 Wochen		In allen Studienarmen wurden die Patienten mit BSC behandelt
MYR202	2 mg BLV s.c. einmal täglich + 245 mg TDF einmal täglich für 24 Wochen gefolgt von 245 mg TDF für 24 Wochen	5 mg BLV s.c. einmal täglich + 245 mg TDF einmal täglich für 24 Wochen gefolgt von 245 mg TDF für 24 Wochen	10 mg BLV s.c. einmal täglich + 245 mg TDF einmal täglich für 24 Wochen gefolgt von 245 mg TDF für 24 Wochen	245 mg TDF einmal täglich für 48 Wochen	In allen Studienarmen wurden die Patienten mit BSC behandelt

Quellen: Klinischer Studienbericht MYR301 und MYR202

Für die Nutzenbewertung relevante Behandlungsarme sind fett gedruckt

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, s.c.=Subkutan, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie MYR301 (SAS) – demografische und krankheitsbeschreibende Charakteristika[a] aus RCT mit dem zbAM

	BLV	**zVT**
N	49	51
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	43,6 (9,0)	40,5 (7,5)
Median	43,0	40,0
Q1; Q3	39,0; 49,0	35,0; 45,0
Min; Max	19; 62	27; 61
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	19 (38,8)	25 (49,0)
Männlich	30 (61,2)	26 (51,0)

	BLV	zVT
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)		
Asiatisch	8 (16,3)	11 (21,6)
Weiß	41 (83,7)	40 (78,4)
BMI (kg/m²)		
Mittelwert (SD)	24,4 (3,09)	25,3 (3,86)
Median	24,2	25,1
Q1; Q3	22,4; 26,7	22,4; 27,9
Min; Max	19,5; 31,4	18,5; 34,8
BMI-Kategorien, n (%)		
<30 kg/m²	48 (98,0)	46 (90,2)
≥30 kg/m²	1 (2,0)	5 (9,8)
Zirrhose-Status, n (%)		
Ja	23 (46,9)	24 (47,1)
Nein	26 (53,1)	27 (52,9)
Fibrosestadium nach Metavir-Score, n (%)		
N	29	31
<F2	19 (65,5)	13 (41,9)
≥F2	10 (34,5)	18 (58,1)
HDV-RNA zu Baseline (log_{10} IU/mL),		
Mittelwert (SD)	5,1 (1,19)	5,1 (1,36)
Median	5,2	5,4
Q1; Q3	4,6; 5,8	4,3; 6,1
Min; Max	2,0; 7,1	1,4; 7,5
HDV-Genotyp, n (%)		
Genotyp HDV-1	49 (100)	51 (100)
Fehlt	0	0
ALT (U/L) zu Baseline		
Mittelwert (SD)	107,9 (62,5)	101,6 (61,9)
Median	90,0	80,0
Q1; Q3	65,0; 136,0	57,0; 116,0
Min; Max	31; 302	39; 273
Steifigkeit der Leber (kPa)		
Mittelwert (SD)	14,0 (8,19)	15,3 (8,95)
Median	12,0	11,9
Q1; Q3	8,7; 17,3	8,5; 19,2
Min; Max	4,3; 46,4	5,8; 41,6
Vorherige Interferon-Therapie, n (%)		
Nein	23 (46,9)	22 (43,1)
Ja	26 (53,1)	29 (56,9)

	BLV	zVT
HBV-DNA zu Baseline (log_{10} IU/mL)		
N	48	51
Mittelwert (SD)	1,3 (1,30)	0,9 (0,99)
Median	1,3	1,0
Q1; Q3	0,0; 1,8	0,0; 1,4
Min; Max	0,0; 6,3	0,0; 3,8
HBsAg zu Baseline (log_{10} IU/mL)		
N	47	51
Mittelwert (SD)	3,7 (0,52)	3,7 (0,47)
Median	3,7	3,7
Q1; Q3	3,5; 4,0	3,5; 4,0
Min; Max	2,3; 4,5	2,5; 4,4
HBeAg-Status zu Baseline, n (%)		
Negativ	45 (91,8)	47 (92,2)
Positiv	4 (8,2)	4 (7,8)
Alkoholkonsum, n (%)		
Konsument	7 (14,3)	4 (7,8)
Ex-Konsument	12 (24,5)	9 (17,6)
Nicht-Konsument	30 (61,2)	38 (74,5)
Drogenkonsum, n (%)		
Aktuell Konsument	0	0
Ex-Konsument	0	0
Nicht-Konsument	49 (100)	51 (100)

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

a: Nur die für die Nutzenbewertung relevanten Gruppen sind aufgeführt.

Quelle: Klinischer Studienbericht MYR301 zu Woche 96

ALT=Alanin-Aminotransferase, BLV=Bulevirtid, BMI=Body Mass Index, BSC=Best Supportive Care, DNA=Desoxyribonukleinsäure, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBsAg=Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, HDV=Hepatitis-D-Virus, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, Q=Quartil, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RNA=Ribonukleinsäure, SAS=Safety-Analysis-Set, SD=Standardabweichung, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie MYR202 (SAS) – demografische Charakteristika[a] aus RCT mit dem zbAM

	BLV	zVT
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

	BLV	zVT
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	13 (46,4)	8 (28,6)
Männlich	15 (53,6)	20 (71,4)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)		
Asiatisch	7 (25,0)	5 (17,9)
Weiß	21 (75,0)	23 (82,1)
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, n (%)		
<30 kg/m²	27 (96,4)	22 (78,6)
≥30 kg/m²	1 (3,6)	6 (21,4)
Zirrhose-Status, n (%)		
Ja	15 (53,6)	13 (46,4)
Nein	13 (46,4)	15 (53,6)
Fibrosestadium nach Metavir-Score, n (%)		
N	11	10
<F2	4 (36,4)	4 (40,0)
≥F2	7 (63,6)	6 (60,0)
HDV-RNA zu Baseline (log_{10} IU/mL)		
N	27	28
Mittelwert (SD)	5,3 (1,16)	5,4 (1,35)
Median	5,6	6,0
Q1; Q3	4,6; 6,0	4,6; 6,3
Min; Max	1,7; 7,1	1,7; 7,2
HDV-Genotyp, n (%)		
Genotyp HDV-1	25 (89,3)	27 (96,4)
Genotyp HDV-2	2 (7,1)	1 (3,6)
Fehlt	1 (3,6)	0
ALT (U/L) zu Baseline		
Mittelwert (SD)	97,1 (65,2)	118,6 (87,6)
Median	74,5	93,0
Q1; Q3	56,0; 117,0	56,0; 146,5
Min; Max	33, 344	32; 396

	BLV	zVT
Steifigkeit der Leber (kPa)		
Mittelwert (SD)	14,5 (6,37)	16,2 (7,83)
Median	13,8	13,9
Q1; Q3	9,6; 17,0	10,2; 19,1
Min; Max	4,3; 28,4	5,8; 34,8
Vorherige Interferon-Therapie, n (%)		
Nein	8 (28,6)	10 (35,7)
Ja	20 (71,4)	18 (64,3)
HBV-DNA zu Baseline (log_{10} IU/mL)		
N	27	28
Mittelwert (SD)	0,7 (0,99)	0,8 (0,97)
Median	0,0	0,0
Q1; Q3	0,0; 1,6	0,0; 1,6
Min; Max	0,0; 3,6	0,0; 3,0
HBsAg zu Baseline (log_{10} IU/mL)		
N	27	28
Mittelwert (SD)	4,1 (0,41)	4,0 (0,63)
Median	4,2	4,2
Q1; Q3	4,0; 4,3	3,9; 4,3
Min; Max	2,5; 4,7	2,0; 4,7
HBeAg-Status zu Baseline, n (%)		
Negativ	22 (78,6)	27 (96,4)
Positiv	6 (21,4)	3 (3,6)
Alkoholkonsum, n (%)		
Konsument	0	0
Ex-Konsument	6 (21,4)	1 (3,6)
Nicht-Konsument	22 (78,6)	27 (96,4)
Drogenkonsum, n (%)		
Aktuell Konsument	0	0
Ex-Konsument	2 (7,1)	1 (3,6)
Nicht-Konsument	26 (92,9)	27 (96,4)

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

a: Nur die für die Nutzenbewertung relevanten Gruppen sind aufgeführt.

Quelle: Klinischer Studienbericht MYR202

ALT=Alanin-Aminotransferase, BLV=Bulevirtid, BMI=Body Mass Index, BSC=Best Supportive Care, DNA=Desoxyribonukleinsäure, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBsAg=Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, HDV=Hepatitis-D-Virus, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, Q=Quartil, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RNA=Ribonukleinsäure, SAS=Safety-Analysis-Set, SD=Standardabweichung, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie MYR301 – Patientendisposition[a] – RCT mit dem zbAM

	BLV	zVT
Disposition der Patienten, n (%)		
Randomisiert	49	51
Keine Studienmedikation bis Woche 48	0	51 (100)
Keine Studienmedikation bis Woche 96	0	1 (2,0)
SAS	49 (100)	51 (100)
FAS	49 (100)	51 (100)
Woche 48 beendet	48 (98,0)	50 (98,0)
Woche 96 beendet	47 (95,9)	49 (96,1)
Woche 144 beendet	45 (91,8)	49 (96,1)
Vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie	4 (8,2)	2 (3,9)
Gründe für den frühzeitigen Abbruch der Studie vor Woche 48, n		
Einverständnis zurückgezogen	1	0
Schwangerschaft	0	1
Gründe für den frühzeitigen Abbruch der Studie von Woche 48 bis vor Woche 144, n		
Einverständnis zurückgezogen	2	0
Schwangerschaft	1	0
Tod	0	1

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

a: Nur die für die Nutzenbewertung relevanten Gruppen sind aufgeführt.

Quelle: Klinischer Studienbericht MYR301 zu Woche 144

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FAS=Full-Analysis-Set, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, SAS=Safety-Analysis-Set, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie MYR202 – Patientendisposition[a] – RCT mit dem zbAM

	BLV	zVT
Disposition der Patienten, n (%)		
Randomisiert	28	30
Keine Studienmedikation	0	2 (6,7)
SAS	28 (100)	28 (93,3)
FAS	28 (100)	28 (93,3)
Therapie beendet	28 (100)	25 (83,3)
Studie beendet	28 (100)	25 (83,3)

	BLV	zVT
Vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie	0	3 (10,7)
Gründe für den frühzeitigen Abbruch der Studie, n		
Krankheitsprogression	0	1
Einverständnis zurückgezogen	0	1
Unerwünschtes Ereignis	0	1

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

a: Nur die für die Nutzenbewertung relevanten Gruppen sind aufgeführt.

Quelle: Klinischer Studienbericht MYR202

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FAS=Full-Analysis-Set, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, SAS=Safety-Analysis-Set, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

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.

Studiendesign

MYR301

Die Studie MYR301 ist eine multizentrische, offene Parallelgruppenstudie der Phase 3 bei Erwachsenen mit einer chronischen HDV-Infektion; untersucht wird die chronische Therapie.

Im Anschluss an einen bis zu 28-tägigen Screening-Zeitraum wurden die Patienten durch ein elektronisches Randomisierungssystem im Verhältnis 1:1:1, stratifiziert nach Vorliegen einer Leberzirrhose, randomisiert und einer der drei Behandlungsgruppen zugeteilt:

- Gruppe A: Beobachtung für 48 Wochen gefolgt von BLV 10 mg für 96 Wochen
- Gruppe B: BLV 2 mg für 144 Wochen
- Gruppe C: BLV 10 mg für 144 Wochen

Für die Nutzenbewertung wird die Gruppe B mit der Gruppe A nach 48-wöchiger Behandlung verglichen. Ergänzend werden Ergebnisse von Gruppe B nach 96 Wochen Behandlung dargestellt. Im Folgenden wird Gruppe B als BLV-Arm und Gruppe A als zVT-Arm

bezeichnet. Gruppe C ist aufgrund der nicht zulassungskonformen Dosierung für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht relevant und wird im Folgenden nicht weiter dargestellt.

Der Behandlungszeitraum beträgt 144 Wochen. An die Behandlungsdauer schloss sich eine 96-wöchige Nachbeobachtungszeit an.

Die Studie ist international und multizentrisch mit 16 Studienzentren. Davon waren fünf in Deutschland, drei in Italien, sieben in Russland und eins in Schweden.

MYR202

Die Studie MYR202 ist eine multizentrische, offene Parallelgruppenstudie der Phase 2 bei Erwachsenen mit chronischer HDV-Infektion; untersucht wird die chronische Therapie.

Im Anschluss an einen 28- (für Patienten mit Nukleos(t)idanaloga-Behandlung für mindestens 12 Wochen vor dem Einschluss in die Studie), respektive 112-tägigen (für Patienten, die vor Einschluss in die Studie erst noch eine TDF-Behandlung starten mussten) Screening-Zeitraum wurden die Patienten mittels eines Interactive Web Response System (IWRS) im Verhältnis 1:1:1:1, stratifiziert nach Land (Russland/Deutschland), unterzeichnetem Einverständnis zur Pharmakokinetik (PK)-Substudie und Vorliegen einer Leberzirrhose, randomisiert und einer der vier Behandlungsgruppen zugeteilt:

- Gruppe A: BLV 2 mg + TDF für 24 Wochen, gefolgt von TDF für 24 Wochen
- Gruppe B: BLV 5 mg + TDF für 24 Wochen, gefolgt von TDF für 24 Wochen
- Gruppe C: BLV 10 mg + TDF für 24 Wochen, gefolgt von TDF für 24 Wochen
- Gruppe D: TDF für 48 Wochen

Patienten, die an der PK-Substudie teilnehmen, wurden im Verhältnis 1:1:1 auf einen der drei Verumarme randomisiert.

Die Patienten wurden für 24 Wochen entsprechend der randomisierten Gruppenzuteilung behandelt. BLV wurde einmal täglich s.c. injiziert und TDF einmal täglich oral als Filmtablette verabreicht. Im Anschluss an den Behandlungszeitraum folgte ein 24-wöchiger Follow-up-Zeitraum, in dem die Behandlung mit TDF fortgesetzt wurde. Die Behandlungsdauer für BLV betrug somit 24 Wochen und die von TDF 48 Wochen.

Es wird der Vergleich von Gruppe A mit Gruppe D nach 24-wöchiger Behandlung sowie nach 24-wöchiger Nachbeobachtung (48 Wochen) dargestellt. Im Folgenden wird Gruppe A als BLV-Arm bezeichnet und Gruppe D als zVT-Arm. Die Gruppen C und D sind für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht relevant und werden im Folgenden nicht weiter dargestellt.

Die Studie ist international und multizentrisch, mit vier Studienzentren in Deutschland und zwölf Studienzentren in Russland.

Studienpopulation

MYR301

In die Studie MYR301 wurden insgesamt 150 Patienten eingeschlossen. Auf die beiden relevanten Behandlungsarme BLV und zVT wurden 49 und 51 Patienten randomisiert. Das Full-Analysis-Set (FAS) enthält alle Patienten, die randomisiert und behandelt wurden. Für alle Wirksamkeitsendpunkte wird das FAS herangezogen und für alle Sicherheitsendpunkte wird das Safety-Analysis-Set (SAS) herangezogen.

Die Patienten im BLV-Arm waren zu Baseline durchschnittlich 43,6 Jahre alt und 61,2% der BLV-Patienten waren männlich. Im Kontrollarm lag das mittlere Alter bei 40,5 Jahren und 51,0% der Patienten waren männlich. Der mittlere BMI zu Baseline lag im BLV-Arm bei 24,4 kg/m^2 und im Kontrollarm bei 25,3 kg/m^2. Der Großteil der Patienten war weiß (83,7% vs. 78,4%) und die weiteren Patienten (16,3% vs. 21,6%) waren asiatischer Herkunft. Die HDV-RNA zu Baseline lag sowohl im BLV-Arm als auch im zVT-Arm im Mittel bei 5,1 log_{10} IU/mL. Die Mehrheit der Patienten in beiden Behandlungsarmen (53,1% vs. 56,9%) hat mindestens eine vorherige antivirale Therapie mit Interferon erhalten. Der mittlere ALT-Wert zu Baseline betrug im BLV-Arm 107,9 U/L und im Kontrollarm 101,6 U/L.

In beiden Behandlungsarmen trat ausschließlich der HDV-Genotyp HDV-1 auf (siehe Tabelle 4-10).

Lediglich ein Patient (2,0%) im Kontrollarm und ein Patient (2,0%) des BLV-Arms sind vor Woche 48 aus der Studie ausgeschieden. In einem Fall bedingt durch ein zurückgezogenes Einverständnis, in dem anderen Fall aufgrund einer Schwangerschaft (siehe Tabelle 4-12).

MYR202

In die Studie wurden 120 Patienten eingeschlossen. Auf die beiden Behandlungsarme BLV und zVT wurden 28 und 30 Patienten randomisiert. Zwei Patienten im zVT-Arm haben keine Behandlung erhalten. Das FAS enthält alle Patienten, die randomisiert und behandelt wurden. Für alle Wirksamkeitsendpunkte wird das FAS herangezogen und für alle Sicherheitsendpunkte wird das SAS herangezogen.

Die Patienten im BLV-Arm waren zu Baseline durchschnittlich 39 Jahre alt und 53,6% der BLV-Patienten waren männlich. Im Kontrollarm lag das mittlere Alter ebenfalls bei 39 Jahren und 71,4% der Patienten waren männlich. Der mittlere BMI zu Baseline lag im BLV-Arm bei 24,6 kg/m^2 und im zVT-Arm bei 26,4 kg/m^2. Der Großteil der Patienten war weiß (75,0% vs. 82,1%) und die verbleibenden Patienten waren asiatischer Herkunft (25,0% vs. 17,9%). Die HDV-RNA zu Baseline lag im Mittel bei 5,3 log_{10} IU/mL im BLV-Arm und bei 5,4 log_{10} IU/mL im Kontrollarm. Ein Großteil der Patienten in beiden Behandlungsarmen (71,4% vs. 64,3%) hatte mindestens eine vorherige antivirale Therapie mit Interferon erhalten. Der mittlere ALT-Wert zu Baseline betrug im BLV-Arm 97,1 U/L und im Kontrollarm 118,6 U/L. Zu Baseline wiesen 53,6% der Patienten im BLV-Arm und 46,4% der Patienten im Kontrollarm eine Zirrhose auf.

In beiden Behandlungsarmen war der HDV-Genotyp HDV-1 am häufigsten vertreten (89,3% vs. 96,4%). In dem BLV-Arm trat außerdem der Genotyp HDV-2 noch zweimal (7,1%) auf und im Kontrollarm einmal (3,6%) auf (siehe Tabelle 4-11).

Lediglich drei Patienten (10,7%) Patienten im zVT-Arm und keiner im BLV-Arm schieden vorzeitig aus der Studie aus. Gründe für die vorzeitige Beendigung der Studie waren ein zurückgezogenes Einverständnis, UE und die Progression der Erkrankung (siehe Tabelle 4-13).

Insgesamt kann hinsichtlich aller Aspekte von einer guten Balanciertheit zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgegangen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie MYR301 und der Studie MYR 202 auf den deutschen Versorgungsalltag ist aufgrund der Vergleichbarkeit der Studienpopulation und der HDV-infizierten deutschen Population gegeben.

Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) zufolge betrifft eine HDV-Infektion vor allem Menschen im mittleren Lebensalter, selten Personen <25 und >65 Jahre [123]. Männer sind dabei etwas häufiger betroffen als Frauen [124].

In der hier relevanten Studie MYR301 lag das mittlere Alter der HDV-Infizierten bei 43,6 (BLV-Arm) bzw. 40,5 (zVT-Arm) Jahren und es waren mehr Männer als Frauen eingeschlossen (61,2% bzw. 51,0%). Entsprechend den Bevölkerungsanteilen in Deutschland waren in der Studie mindestens 78% der Patienten weiß. In der ergänzend dargestellten Studie MYR202 lag das mittlere Alter bei 39,4 und 38,5 Jahren, der Anteil der Männer lag bei 53,6 und 71,4% und es waren mindestens 75% weiß.

Die Studie MYR301 wurde in Deutschland, Italien, Russland und Schweden und die Studie MYR202 in Deutschland und Russland durchgeführt. Entsprechend wird von vergleichbaren Studienbedingungen in den Zentren ausgegangen, insbesondere im Hinblick auf die Studien- und Begleitmedikationen. Russland und Süditalien werden zu den Gebieten mit einer hohen HDV-Prävalenz gezählt [125, 126]. Die hohe HDV-Prävalenz dieser Länder ermöglicht die Durchführung von RCT mit BLV, obwohl es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden handelt [2].

Zusammenfassend ist daher von einer Übertragbarkeit der Studiendaten der Studie MYR301 und der Studie MYR202 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Umsetzung der zVT

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde als zVT BSC festgelegt, operationalisiert als diejenige Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Darunter ist sowohl eine Therapie zur Behandlung von Symptomen der HDV-

Infektion als auch eine Behandlung der Begleiterkrankung, der HBV-Infektion, zu verstehen [8]. Die zVT begründet sich damit, dass mit Ausnahme von BLV für die chronische HDV-Infektion aktuell keine weitere zugelassene und wirksame antivirale Therapie zur Verfügung steht [1, 10]. Der Immunmodulator Peginterferon alfa (PEG-IFN) weist zwar auch eine gewisse Wirkung auf HDV auf [15], ist jedoch für die Therapie einer HDV-Infektion nicht zugelassen [8].

In Tabelle 4-14 werden alle Begleittherapien dargestellt, die in den Studien MYR301 und MYR202 bei mindestens fünf Patienten in mindestens einem Arm innerhalb der ersten 48 Wochen verabreicht wurden. Zu den häufigsten Begleittherapien (bei ≥10% der Patienten in mindestens einem Arm) im Verum-, respektive Kontrollarm der Studie MYR301 zählten beispielsweise antivirale Substanzen, Vitamine, Lokalanästhetika, Schmerzmittel und Antazida.

Dabei waren antivirale Substanzen zur Behandlung der HBV-Infektion die häufigste Arzneimittelklasse; eingesetzt wurden vor allem Nukleos(t)idanaloga, darunter TDF[20] und Entecavir. Der Einsatz von Schmerzmitteln und Lokalanästhetika ist dabei insbesondere in Zusammenhang mit den vorgenommenen Leberbiopsien zu sehen. Insgesamt wird aus der eingesetzten Komedikation deutlich, dass die Patienten entsprechend ihres jeweiligen medizinischen Status versorgt wurden, auch bezüglich ihrer HBV-Infektion. Im Hinblick auf die Umsetzung der zVT ist somit davon auszugehen, dass die Patienten in der Studie grundsätzlich eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität erhalten haben und auch ihre HBV-Infektion adäquat behandelt wurde. Vor diesem Hintergrund wird die zVT in den Studien MYR301 und MYR202 als umgesetzt angesehen.

Tabelle 4-14: Begleittherapien, die bei ≥10% der Patienten innerhalb der ersten 48 Wochen verabreicht wurden (SAS)

	BLV N=49	**zVT N=51**
	n (%)	**n (%)**
MYR301[a]		
Anzahl der Patienten, die mindestens eine Begleittherapie einnahmen	39 (79,6)	38 (74,5)
Art der Begleittherapie		
Antivirale Substanzen	31 (63,3)	32 (62,7)
Tenofovir	16 (32,7)	14 (27,5)
Tenofovirdisoproxil	8 (16,3)	15 (29,4)
Entecavir	7 (14,3)	7 (3,7)

[20] Ein Patient in Gruppe C erhielt Tenofoviralafenamid.

	BLV N=49	**zVT N=51**
	n (%)	**n (%)**
Vitamine	12 (24,5)	10 (19,6)
Colecalciferol	11 (22,4)	8 (15,7)
Analgetika	11 (22,4)	7 (13,7)
Paracetamol	5 (10,2)	2 (3,9)
Anästhetika	4 (8,2)	10 (19,6)
Antazida	11 (22,4)	5 (9,8)
Antibiotika (systemisch)	7 (14,3)	4 (7,8)
Antiinflammatorische und antirheumatische Substanzen	5 (10,2)	3 (5,9)
Psycholeptika	5 (10,2)	6 (11,8)
Renin-Angiotensin-System beeinflussende Substanzen	5 (10,2)	5 (9,8)
MYR202		
Anzahl der Patienten, die mindestens eine Begleittherapie einnahmen	11 (39,3)	8 (28,6)
Art der Begleittherapie		
Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems	5 (17,9)	1 (3,6)
Certostat	4 (14,3)	1 (3,6)
Immunstimulanzien	0 (0,0)	4 (14,3)

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

Quelle: MYR301 Klinischer Studienbericht zu Woche 48 & MYR202 Klinischer Studienbericht

a: Innerhalb der ersten 48 Wochen

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, SAS=Safety-Analysis-Set, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

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 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zbAM

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MYR301	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Niedrig
MYR202	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Hoch

RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie MYR301

Da in der Studie MYR301 ein elektronisches Randomisierungssystem verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es waren weder die Patienten noch die Prüfärzte gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet. Dies führt jedoch nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Einfluss der fehlenden Verblindung auf ein endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial wird für die einzelnen Endpunkte separat diskutiert. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden werden und es liegen auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als niedrig eingestuft.

Studie MYR202

Ursprünglich war in der Studie, basierend auf Protokollversion 4.0, eine permutierte Blockrandomisierung geplant. Nach der Einführung von Protokollversion 5.0, und damit auch der PK-Substudie, wurde eine zweite Randomisierung in Russland eingeführt. Von insgesamt 120 Patienten gaben 25 ihr Einverständnis, an der PK-Substudie teilzunehmen, wodurch sie automatisch im Verhältnis 1:1:1 auf einen der drei Verumarme randomisiert wurden. Ohne Einverständnis zu der PK-Substudie wurde die Randomisierung 1:1:1:1 auf alle Behandlungsarme durchgeführt. Da somit die Zuteilung zu dem Verumarm nicht rein zufällig erfolgte, sondern beeinflussbar war, kann nicht von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und einer Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Russland vs. Deutschland), Einverständnis zur PK-Substudie (ja/nein) und Vorliegen einer Leberzirrhose (ja/nein), obwohl im Studienprotokoll und im statistischen Analyseplan lediglich das Vorliegen einer Leberzirrhose als Stratifizierungsfaktor genannt wurde. Die Änderung wurde nicht begründet. Es waren weder die Patienten noch die Prüfärzte gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet. Dies führt jedoch nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf

Studienebene. Der Einfluss der fehlenden Verblindung auf ein endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial wird für die einzelnen Endpunkte separat diskutiert. Da der statistische Analyseplan (Version 1.0: 24. Oktober 2018, Finale Version 2.0: 13. November 2018) erst nach dem Datum des Datenschnitts (31. Januar 2018) finalisiert wurde, kann nicht von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als hoch eingestuft.

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 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zbAM

Studie	Mortalität	Kombiniertes Ansprechen[a]	EQ-VAS	FSS	HQLQ	UE
MYR301	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
MYR202	Ja	Ja				Ja

a: HDV-RNA und ALT-Normalisierung

EQ-VAS=European Quality of Life Visual Analogue Scale, FSS=Fatigue Severity Scale, HQLQ=Hepatitis Quality of Life Questionnaire™, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, UE=Unerwünschtes Ereignis, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

4.3.1.3.1 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]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

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 Mortalität – RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
MYR301	Anteil verstorbener Patienten
MYR202	Anteil verstorbener Patienten

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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MYR301	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
MYR202	Hoch	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch

ITT=Intention-to-Treat, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren in keiner der beiden Studien verblindet, allerdings ist eine Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt nicht möglich. Das ITT-Prinzip wurde in beiden Studien adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Für Studie MYR301 wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig bewertet.

Für Studie MYR202 liegt aufgrund der diversen Aspekte, die schon auf Studienebene zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial geführt haben, auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

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

Weder im vergleichenden Behandlungszeitraum der Studie MYR301 (Woche 48) noch zum Ende der Behandlung mit BLV in der Studie MYR202 (Woche 24) ist ein Patient verstorben. Im nicht-vergleichenden Behandlungszeitraum der Studie MYR301 (Woche 144) ist im zVT-Behandlungsarm ein Patient verstorben.

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 wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur die Studie MYR301 als relevante Studie im Anwendungsgebiet identifiziert wurde. Die Studie MYR202 entspricht nicht den Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2) und wird nur ergänzend dargestellt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

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.

4.3.1.3.1.2 Virologisches und biochemisches 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 4-19: Operationalisierung von virologischem und biochemischen Ansprechen

Studie	Operationalisierung
MYR301	<u>Kombiniertes Ansprechen: Virologisches und biochemisches Ansprechen (HDV-RNA und ALT-Normalisierung)</u> Das virologische und biochemische Ansprechen wurde definiert als nicht-nachweisbare HDV-RNA (<Nachweisgrenze) oder Abfall der Viruslast um ≥2 log_{10} IU/mL im Vergleich zu Baseline und Normalisierung der ALT definiert abhängig von dem Zentrallabor (russische Standorte: ≤31 U/L für weibliche und ≤41 U/L für männliche Patienten; alle anderen Standorte ≤34 U/L für weibliche und ≤49 U/L für männliche Patienten). Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit kombiniertem Ansprechen (HDV-RNA und ALT-Normalisierung) zu Woche 48 (Ende vergleichender Behandlungszeitraum), sowie das RR, OR und RD mit zugehörigem p-Wert. Entsprechende Ergebnisse zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) für den BLV-Arm werden ergänzend dargestellt. <u>Virologisches Ansprechen (HDV-RNA)</u> Das virologische Ansprechen (HDV-RNA) wurde definiert als nicht-nachweisbare HDV-RNA (LOD=6 IU/mL) oder Abfall der Viruslast um ≥2 log_{10} IU/mL von Baseline. Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit virologischem Ansprechen (HDV-RNA) zu Woche 48 (Ende vergleichender Behandlungszeitraum), sowie das RR, OR und RD mit zugehörigem p-Wert. Zusätzlich werden die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts (Abfall der Viruslast um ≥2 log_{10} und nicht-nachweisbare HDV-RNA) dargestellt. Entsprechende Ergebnisse zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) für den BLV-Arm werden ergänzend dargestellt. <u>Biochemisches Ansprechen</u>

Studie	Operationalisierung
	Das biochemische Ansprechen (ALT-Normalisierung) wurde definiert als ALT innerhalb des Normalbereichs, abhängig von dem Zentrallabor (russische Standorte: ≤31 U/L für weibliche und ≤41 U/L für männliche Patienten; alle anderen Standorte ≤34 U/L für weibliche und ≤49 U/L für männliche Patienten). Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit biochemischem Ansprechen zu Woche 48 (Ende vergleichender Behandlungszeitraum), sowie das RR, OR und RD mit zugehörigem p-Wert. Entsprechende Ergebnisse zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) für den BLV-Arm werden ergänzend dargestellt. <u>HDV-RNA-Veränderung im Vergleich zu Baseline</u> Die Veränderung der HDV-RNA wurde definiert als Veränderung der mittleren Anzahl an HDV-RNA von Baseline. Dargestellt wird die mittlere Veränderung der HDV-RNA ab Baseline bis Woche 48 (Ende vergleichender Behandlungszeitraum). Entsprechende Ergebnisse zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) für den BLV-Arm werden ergänzend dargestellt. Die Werte der HDV-RNA über den Studienverlauf bis Woche 144 werden deskriptiv in Anhang 4-G berichtet. <u>ALT-Veränderung im Vergleich zu Baseline</u> Dargestellt wird die mittlere Veränderung der ALT ab Baseline bis Woche 48 (Ende vergleichender Behandlungszeitraum). Entsprechende Ergebnisse zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) für den BLV-Arm werden ergänzend dargestellt. Die Werte der ALT über den Studienverlauf bis Woche 144 werden deskriptiv in Anhang 4-G berichtet. <u>Ergänzend dargestellte Endpunkte:</u> • Virologisches Ansprechen (HBV-DNA) Das virologische Ansprechen (HBV-DNA) wurde definiert als nicht-nachweisbare HBV-DNA (LOD=10 IU/mL). Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit virologischem Ansprechen (HBV-DNA) zu Woche 48 (Ende vergleichender Behandlungszeitraum), sowie das RR, OR und RD mit zugehörigem p-Wert. Entsprechende Ergebnisse zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) für den BLV-Arm werden ergänzend dargestellt. • HBV-DNA-Veränderung im Vergleich zu Baseline Dargestellt wird die mittlere Veränderung der HBV-DNA ab Baseline bis Woche 48 (Ende vergleichender Behandlungszeitraum). Entsprechende Ergebnisse zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) für den BLV-Arm werden ergänzend dargestellt. Die Werte der HBV-DNA über den Studienverlauf bis Woche 144 werden deskriptiv in Anhang 4-G berichtet. • HBsAg-Ansprechen Das HBsAg-Ansprechen wurde definiert als Verringerung um 1 $\log_{10}$ IU/mL im Vergleich zu Baseline. Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit HBsAg-Ansprechen zu Woche 48 (Ende vergleichender Behandlungszeitraum), sowie das RR, OR und RD mit zugehörigem p-Wert. Entsprechende Ergebnisse zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) für den BLV-Arm werden ergänzend dargestellt. Zusätzlich werden die Endpunkte HBsAg-Negativierung mit Serokonversion und HBsAg-Negativierung ohne Serokonversion dargestellt (LOD=0,05 IU/mL). • HBsAg-Veränderung im Vergleich zu Baseline Dargestellt wird die mittlere Veränderung des HBsAg ab Baseline bis Woche 48 (Ende vergleichender Behandlungszeitraum). Entsprechende Ergebnisse zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) für den BLV-Arm werden ergänzend dargestellt. Die Werte des HBsAg über den Studienverlauf bis Woche 144 werden deskriptiv in Anhang 4-G berichtet.

Studie	Operationalisierung
	Für sämtliche aufgeführten Analysen wurden alle randomisierten Patienten (FAS) eingeschlossen.
MYR202	Kombiniertes Ansprechen: Virologisches und biochemisches Ansprechen (HDV-RNA und ALT-Normalisierung) Das virologische und biochemische Ansprechen wurde definiert als nicht-nachweisbare HDV-RNA (<Nachweisgrenze) oder Abfall der Viruslast um ≥2 log_{10} IU/mL im Vergleich zu Baseline und Normalisierung der ALT definiert als ≤31 U/L (Frauen) bzw. ≤41 U/L (Männer). Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit kombiniertem Ansprechen (HDV-RNA und ALT-Normalisierung) zu Woche 24 (Ende der Behandlung mit BLV) und 48 (Ende der Beobachtung), sowie das RR, OR und RD mit zugehörigem p-Wert. Virologisches Ansprechen (HDV-RNA) Das virologische Ansprechen (HDV-RNA) wurde definiert als nicht-nachweisbare HDV-RNA (LLOD=14 IU/mL) oder Abfall der Viruslast um ≥2 log_{10} IU/mL von Baseline. Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit virologischem Ansprechen (HDV-RNA) zu Woche 24 (Ende der Behandlung mit BLV) und 48 (Ende der Beobachtung), sowie das RR, OR und RD mit zugehörigem p-Wert. Zusätzlich werden die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts (Abfall der Viruslast um ≥2 log_{10} und nicht-nachweisbare HDV-RNA) dargestellt. Biochemisches Ansprechen Das biochemische Ansprechen (ALT-Normalisierung) wurde definiert als ALT ≤31 U/L für weibliche, resp. ≤41 U/L für männliche Patienten. Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit biochemischem Ansprechen zu Woche 24 (Ende der Behandlung mit BLV) und 48 (Ende der Beobachtung), sowie das RR, OR und RD mit zugehörigem p-Wert. HDV-RNA-Veränderung im Vergleich zu Baseline Dargestellt wird die mittlere Veränderung der HDV-RNA ab Baseline bis Woche 24 (Ende der Behandlung mit BLV) und 48 (Ende der Beobachtung). ALT-Veränderung im Vergleich zu Baseline Dargestellt wird die mittlere Veränderung der ALT ab Baseline bis Woche 24 (Ende der Behandlung mit BLV) und 48 (Ende der Beobachtung). Ergänzend dargestellte Endpunkte: • Virologisches Ansprechen (HBV-DNA) Das virologische Ansprechen (HBV-DNA) wurde definiert als nicht-nachweisbare HBV-DNA (LLOD=10 IU/mL). Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit virologischem Ansprechen (HBV-DNA) zu Woche 24 (Ende der Behandlung mit BLV) und 48 (Ende der Beobachtung), sowie das RR, OR und RD mit zugehörigem p-Wert. • HBV-DNA-Veränderung im Vergleich zu Baseline Dargestellt wird die mittlere Veränderung der HBV-DNA ab Baseline bis Woche 24 (Ende der Behandlung mit BLV) und 48 (Ende der Beobachtung). • HBsAg-Ansprechen HBsAg-Ansprechen wurde definiert als Abfall um 1 log_{10} IU/mL im Vergleich zu Baseline. Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit HBsAg-Ansprechen zu Woche 24 (Ende der Behandlung mit BLV) und 48 (Ende der Beobachtung), sowie das RR, OR und RD mit zugehörigem p-Wert. • HBsAg-Veränderung im Vergleich zu Baseline Dargestellt wird die mittlere Veränderung der HBsAg ab Baseline bis Woche 24 (Ende der Behandlung mit BLV) und 48 (Ende der Beobachtung).

Studie	Operationalisierung
	Für sämtliche aufgeführten Analysen wurden alle randomisierten Patienten (FAS) eingeschlossen.

ALT=Alanin-Aminotransferase, BLV=Bulevirtid, DNA=Desoxyribonukleinsäure, FAS=Full-Analysis-Set, HBV=Hepatitis-B-Virus, HBsAg=Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen, HDV=Hepatitis-D-Virus, (L)LOD=(Untere) Nachweisgrenze, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RNA=Ribonukleinsäure, RR=Relatives Risiko

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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kombiniertes Ansprechen (HDV-RNA und ALT-Normalisierung) in RCT mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MYR301	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
MYR202	Hoch	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch

ALT=Alanin-Aminotransferase, HDV=Hepatitis-D-Virus, ITT=Intention-to-Treat, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RNA=Ribonukleinsäure, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren in keiner der beiden Studien verblindet, allerdings ist eine Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt nicht möglich, da es auf einem objektiv gemessenen Laborergebnis beruht. Das ITT-Prinzip wurde in beiden Studien adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Für Studie MYR301 wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig bewertet.

Für Studie MYR202 liegt aufgrund der diversen Aspekte, die schon auf Studienebene zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial geführt haben, auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

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

Ansprechen

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Ansprechen aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Woche 48 – Vergleichender Behandlungszeitraum			
Kombiniertes Ansprechen (HDV-RNA und ALT-Normalisierung)	22/49 (44,9)	1/51 (2,0)	22,90 [3,21; 163,42], 0,0018 40,74 [5,20; 319,00], 0,0004 0,43 [0,29; 0,57], <0,0001
Virologisches Ansprechen (HDV-RNA)	36/49 (73,5)	2/51 (3,9)	18,73 [4,77; 73,64], <0,0001 67,85 [14,41; 319,53], <0,0001 0,70 [0,56; 0,83], <0,0001
Nicht-nachweisbare HDV-RNA	6/49 (12,2)	0/51 (0,0)	13,52 [0,78; 233,76], 0,0733 15,39 [0,84; 281,01], 0,0651 0,12 [0,03; 0,21], 0,0089
Abfall der Viruslast um ≥2 log_{10}	36/49 (73,5)	2/51 (3,9)	18,73 [4,77; 73,64], <0,0001 67,85 [14,41; 319,53], <0,0001 0,70 [0,56; 0,83], <0,0001
Biochemisches Ansprechen	25/49 (51,0)	6/51 (11,8)	4,34 [1,95; 9,65], 0,0003 7,81 [2,82; 21,65], <0,0001 0,39 [0,23; 0,56], <0,0001
Woche 144 – Ab Woche 48 nicht-vergleichender Behandlungszeitraum			
Kombiniertes Ansprechen (HDV-RNA und ALT-Normalisierung)	28/49 (57,1)	-	
Virologisches Ansprechen (HDV-RNA)	36/49 (73,5)	-	
Nicht-nachweisbare HDV-RNA	14/49 (28,6)	-	
Abfall der Viruslast um ≥2 log_{10}	36/49 (73,5)	-	
Biochemisches Ansprechen	29/49 (59,2)	-	

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

ALT=Alanin-Aminotransferase, BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FAS=Full-Analysis-Set, HDV=Hepatitis-D-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NB=Nicht berechnet, OR=Odds Ratio, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RD=Risikodifferenz, RNA=Ribonukleinsäure, RR=Relatives Risiko, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zum Ende des vergleichenden Behandlungszeitraums (Woche 48) lag bei 44,9% der BLV- und 2,0% der zVT-Patienten ein kombiniertes Ansprechen (HDV-RNA und ALT-Normalisierung)

vor; der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von BLV (RR [95%-KI]: 22,90 [3,21; 163,42], p=0,0018). Im weiteren Verlauf der Behandlung mit BLV stieg der Anteil an Patienten mit kombiniertem Ansprechen (HDV-RNA und ALT-Normalisierung) zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) auf 57,1% an.

Im Rahmen des kombinierten Ansprechens (HDV-RNA und ALT-Normalisierung) zeigte sich zum Ende des vergleichenden Behandlungszeitraums zu Woche 48 bei 73,5% der BLV-Patienten und 3,9% der zVT-Patienten ein virologisches Ansprechen (HDV-RNA); der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von BLV (RR [95%-KI]: 18,73 [4,77; 73,64], p<0,0001). Im Verlauf der Studie bis Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) lag das virologische Ansprechen (HDV-RNA) der BLV-Patienten zu Woche 144 (nicht-vergleichender Zeitraum) bei 73,5% und bestätigt das Ergebnis das anhaltende Ansprechen.

Ein biochemisches Ansprechen lag zu Woche 48 (Ende vergleichender Behandlungszeitraum) bei 51,0% der BLV- und 11,8% der zVT-Patienten vor; der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von BLV (RR [95%-KI]: 4,34 [1,95; 9,65], p=0,0003). Das biochemische Ansprechen zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) stieg im BLV-Arm auf 59,2%.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Ansprechen aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR202, FAS)

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Woche 24 – Behandlungszeitraum			
Kombiniertes Ansprechen (HDV-RNA und ALT-Normalisierung)	6/28 (21,4)	0/28 (0,0)	13,00 [0,77; 220,29], 0,0757 16,47 [0,88; 308,09], 0,0609 0,21 [0,06; 0,37], 0,0057
Virologisches Ansprechen (HDV-RNA)	15/28 (53,6)	1/28 (3,6)	15,00 [2,12; 105,99], 0,0066 31,15 [3,70; 262,06], 0,0016 0,50 [0,30; 0,70], <0,0001
Nicht-nachweisbare HDV-RNA	1/28 (3,6)	0/28 (0,0)	3,00 [0,13; 70,64], 0,4955 3,11 [0,12; 79,64], 0,4930 0,04 [-0,03; 0,10], 0,3085
Abfall der Viruslast um ≥2 log_{10}	14/28 (50,0)	1/28 (3,6)	14,00 [1,97; 99,39], 0,0083 27,00 [3,21; 226,97], 0,0024 0,46 [0,27; 0,66], <0,0001
Biochemisches Ansprechen	12/28 (42,9)	2/28 (7,1)	6,00 [1,48; 24,39], 0,0123 9,75 [1,93; 49,33], 0,0059 0,36 [0,15; 0,56], 0,0007
Woche 48 – Ab Woche 24 Follow-up-Zeitraum (ohne BLV)			
Kombiniertes Ansprechen (HDV-RNA und ALT-Normalisierung)	2/28 (7,1)	0/28 (0,0)	5,00 [0,25; 99,67], 0,2918 5,38 [0,25; 117,25], 0,2847 0,07 [-0,02; 0,17], 0,1422

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Virologisches Ansprechen (HDV-RNA)	2/28 (7,1)	0/28 (0,0)	5,00 [0,25; 99,67], 0,2918 5,38 [0,25; 117,25], 0,2847 0,07 [-0,02; 0,17], 0,1422
Nicht-nachweisbare HDV-RNA	1/28 (3,6)	0/28 (0,0)	3,00 [0,13; 70,64], 0,4955 3,11 [0,12; 79,64], 0,4930 0,04 [-0,03; 0,10], 0,3085
Abfall der Viruslast um ≥2 log_{10}	1/28 (3,6)	0/28 (0,0)	3,00 [0,13; 70,64], 0,4955 3,11 [0,12; 79,64], 0,4930 0,04 [-0,03; 0,10], 0,3085
Biochemisches Ansprechen	4/28 (14,3)	4/28 (14,3)	1,00 [0,28; 3,61], 1,0000 1,00 [0,22; 4,47], 1,0000 0,00 [-0,18; 0,18], 1,0000

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FAS=Full-Analysis-Set, HDV=Hepatitis-D-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NB=Nicht berechnet, OR=Odds Ratio, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RD=Risikodifferenz, RNA=Ribonukleinsäure, RR=Relatives Risiko, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zum Ende der Behandlung mit BLV (Woche 24) lag in der Studie MYR202 bei 21,4% der BLV- und keinem zVT-Patienten ein kombiniertes Ansprechen (HDV-RNA und ALT-Normalisierung) vor; der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von BLV (RR [95%-KI]: 13,00 [0,77; 220,29], p=0,0757).

Im Rahmen des kombinierten Ansprechens (HDV-RNA und ALT-Normalisierung) lag zum Ende der Behandlung mit BLV (Woche 24) bei 53,6% der BLV-Patienten und 3,6% der zVT-Patienten ein virologisches Ansprechen (HDV-RNA) vor; der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von BLV (RR [95%-KI]: 15,00 [2,12; 105,99], p=0,0066).

Ein biochemisches Ansprechen lag zum Ende der Behandlung mit BLV (Woche 24) bei 42,9% der BLV- und 7,1% der zVT-Patienten vor; der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von BLV (RR [95%-KI]: 6,00 [1,48; 24,39], p=0,0123).

Veränderung der HDV-RNA

Tabelle 4-23: Ergebnisse für die HDV-RNA-Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)

BLV			zVT			BLV vs. zVT	
N[a]	**Baseline MW (SD)**	**Differenz zu Baseline LS-MW (SE)**	**N[a]**	**Baseline MW (SD)**	**Differenz zu Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95%-KI] p-Wert**	**SMD [95%-KI]**
Woche 48 – Vergleichender Behandlungszeitraum							
49	5,10 (1,19)	-2,63 (0,18)	51	5,08 (1,36)	-0,03 (0,17)	-2,60 [-3,09; -2,11] <0,0001	-2,09 [-2,58; -1,60]
Woche 144 – Ab Woche 48 nicht-vergleichender Behandlungszeitraum							
N[b]	**Baseline MW (SD)**	**Differenz zu Baseline MW (SD)**					
45	5,10 (1,19)	-3,20 (1,63)	-				

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

a: N beschreibt die Anzahl der Patienten, die in das MMRM eingeschlossen wurden, d. h. alle Patienten mit Baselinewerten und mindestens einer Visite nach Baseline bis Woche 48.
b: N beschreibt die Anzahl der Patienten mit Visite und erhobenem Wert zu Woche 144.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FAS=Full-Analysis-Set, HDV=Hepatitis-D-Virus, KI=Konfidenzintervall, LS-MW=Kleinste-Quadrate-Mittelwert, LS-MWD=Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz, MMRM=Mixed Effect Model Repeat Measurement, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RNA=Ribonukleinsäure, SD=Standardabweichung, SE=Standardfehler, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

In der Studie MYR301 zeigte sich unter BLV im Vergleich zur zVT bis Woche 48 (Ende vergleichender Behandlungszeitraum) ein stärkerer mittlerer Abfall der HDV-RNA (LS-MWD [95%-KI]: -2,60 [-3,09; -2,11]); der Vorteil ist statistisch signifikant (p<0,0001) und klinisch relevant (SMD [95%-KI]: -2,09 [-2,58; -1,60]). Der zeitliche Verlauf der HDV-RNA-Veränderung ist in Abbildung 4 dargestellt. Die mittlere Veränderung der HDV-RNA lag zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) bei -3,20 $\log_{10}$ IU/mL bei den BLV-Patienten. In Anhang 4-G werden die Werte der HDV-RNA über den Studienverlauf bis Woche 144 deskriptiv dargestellt.

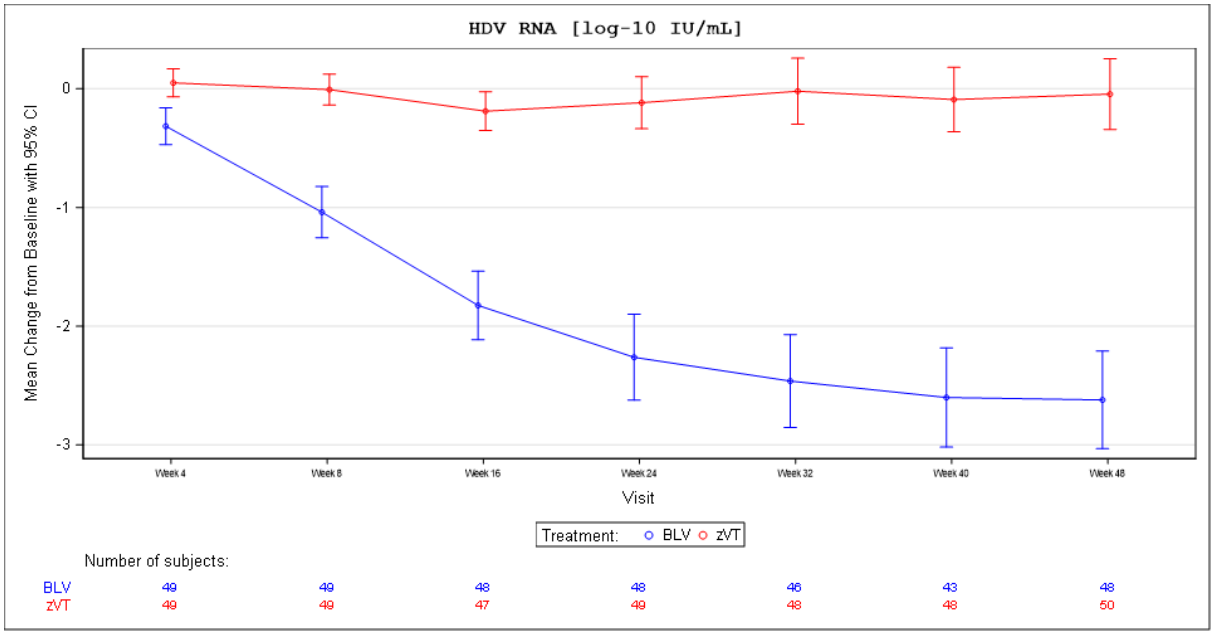

Abbildung 4: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für die Veränderung der HDV-RNA aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum)

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, CI=Konfidenzintervall, FAS=Full-Analysis-Set, HDV=Hepatitis-D-Virus, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RNA=Ribonukleinsäure, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

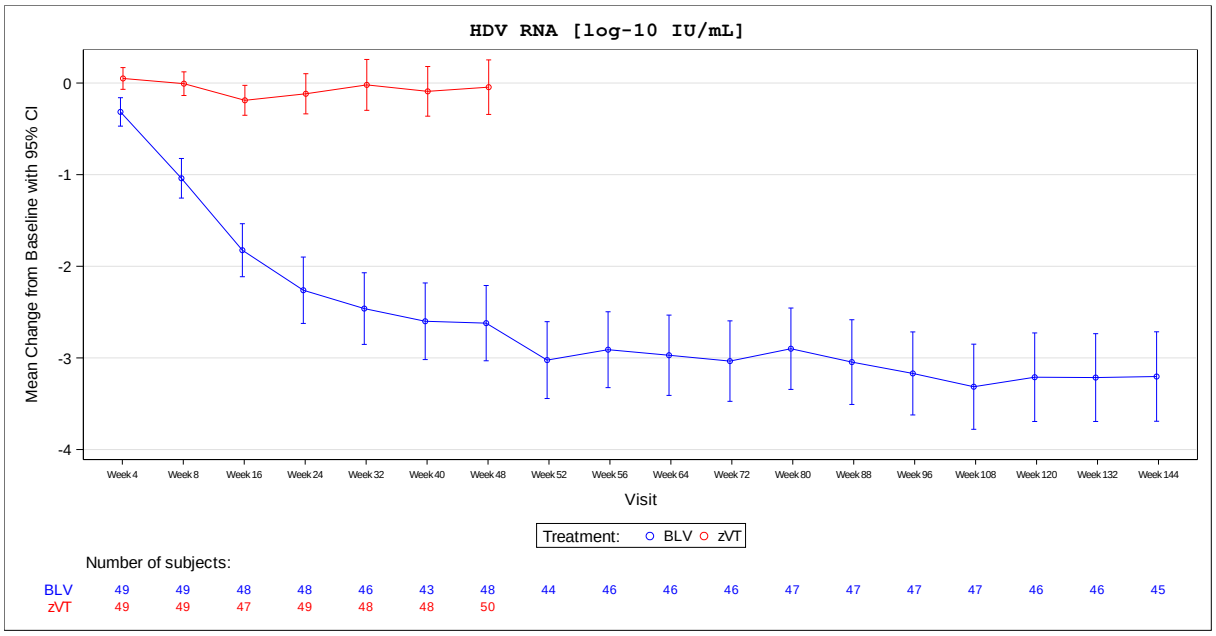

Abbildung 5: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für die Veränderung der HDV-RNA aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – bis Woche 144)

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, CI=Konfidenzintervall, FAS=Full-Analysis-Set, HDV=Hepatitis-D-Virus, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RNA=Ribonukleinsäure, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

Tabelle 4-24: Ergebnisse für die HDV-RNA-Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR202, FAS)

BLV			zVT			BLV vs. zVT	
N[a]	**Baseline MW (SD)**	**Differenz zu Baseline MW (SD)**	**N[a]**	**Baseline MW (SD)**	**Differenz zu Baseline MW (SD)**	**MWD [95%-KI] p-Wert**	**SMD [95%-KI]**
Woche 24 - Behandlungszeitraum							
27	5,35 (1,16)	-1,92 (1,19)	25	5,39 (1,35)	-0,17 (0,81)	-1,74 [-2,29; -1,20] <0,0001	-1,68 [-2,32; -1,04]
Woche 48 – Ab Woche 24 Follow-up-Zeitraum (ohne BLV)							
27	5,35 (1,16)	-0,24 (0,95)	24	5,39 (1,35)	0,08 (0,61)	-0,32 [-0,76; 0,11] 0,1430	-0,39 [-0,95; 0,16]

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

a: Anzahl der in die Analyse einbezogenen Patienten

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FAS=Full-Analysis-Set, HDV=Hepatitis-D-Virus, KI=Konfidenzintervall, MW=Mittelwert, MWD=Mittelwertdifferenz, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RNA=Ribonukleinsäure, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie.

In Studie MYR202 zeigte sich unter BLV im Vergleich zur zVT bis zum Ende der Behandlung mit BLV (Woche 24) ein stärkerer Abfall der HDV-RNA (MWD [95%-KI]: -1,74 [-2,29; -1,20]); der Unterschied ist statistisch signifikant (p<0,0001) und klinisch relevant (SMD [95%-KI]: -1,68 [-2,32; -1,04]) zugunsten von BLV. Der zeitliche Verlauf der HDV-RNA-Veränderung ist in Abbildung 6 dargestellt.

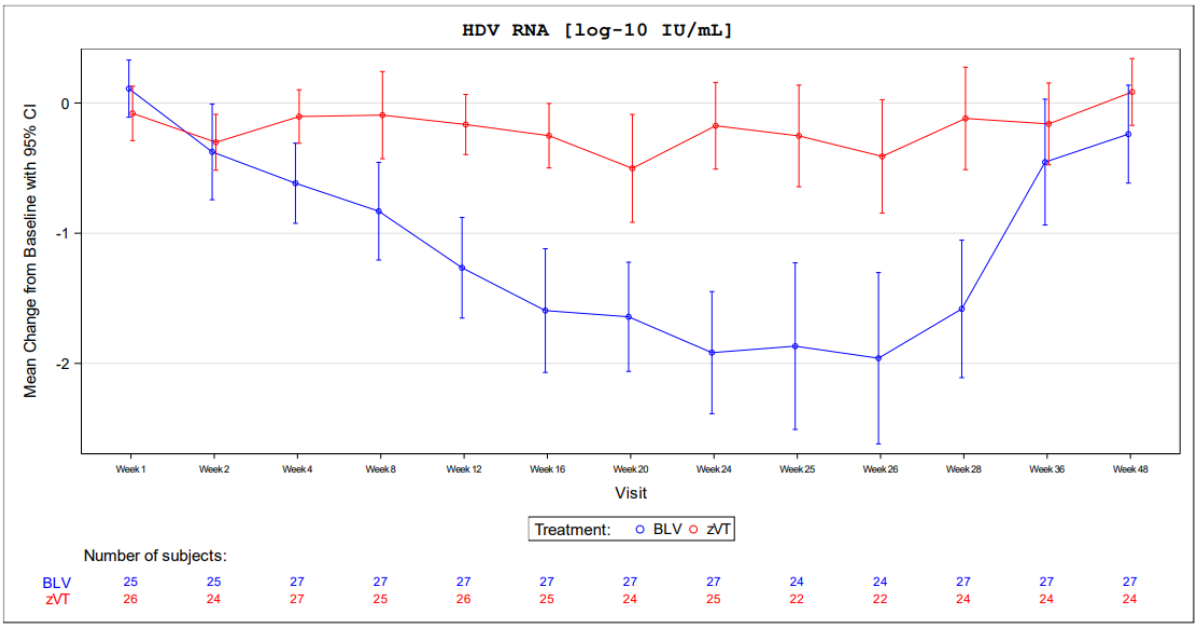

Abbildung 6: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für die Veränderung der HDV-RNA (Behandlungsende mit BLV nach 24 Wochen) aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR202, FAS)

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.
BLV=Bulevirtid, BSC=Best supportive Care, CI=Konfidenzintervall, FAS=Full-Analysis-Set, HDV=Hepatitis-D-Virus, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RNA=Ribonukleinsäure, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

Tabelle 4-25: Ergebnisse für die ALT-Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)

BLV			zVT			BLV vs. zVT	
N[a]	**Baseline MW (SD)**	**Differenz zu Baseline LS-MW (SE)**	**N[a]**	**Baseline MW (SD)**	**Differenz zu Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95%-KI] p-Wert**	**SMD [95%-KI]**
Woche 48 – Vergleichender Behandlungszeitraum							
49	107,90 (62,52)	-64,13 (5,00)	51	101,63 (61,88)	-25,39 (4,92)	-38,75 [-52,57; -24,92] <0,0001	-1,10 [-1,52; -0,67]
Woche 144 – Ab Woche 48 nicht-vergleichender Behandlungszeitraum							
N[b]	**Baseline MW (SD)**	**Differenz zu Baseline MW (SD)**					
45	107,90 (62,52)	-62,11 (73,24)	-				

BLV	zVT	BLV vs. zVT
In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt. a: N beschreibt die Anzahl der Patienten, die in das MMRM eingeschlossen wurden, d. h. alle Patienten mit Baselinewerten und mindestens einer Visite nach Baseline bis Woche 48. b: N beschreibt die Anzahl der Patienten mit Visite und erhobenem Wert zu Woche 144. ALT=Alanin-Aminotransferase, BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FAS=Full-Analysis-Set, KI=Konfidenzintervall, LS-MW=Kleinste-Quadrate-Mittelwert, LS-MWD=Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz, MMRM=Mixed Effect Model Repeat Measurement, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, SD=Standardabweichung, SE=Standardfehler, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie		

In Studie MYR301 führte die Behandlung mit BLV im Vergleich zur zVT zu einem stärkeren Abfall der ALT (LS-MWD [95%-KI]: -38,75 [-52,57; -24,92]) zum Ende des vergleichenden Behandlungszeitraums zu Woche 48. Der Vorteil ist statistisch signifikant zugunsten von BLV (p<0,0001) und klinisch relevant (SMD [95%-KI]: -1,10 [-1,52; -0,67]). Der zeitliche Verlauf der ALT-Veränderung ist in Abbildung 7 dargestellt. Die mittlere Veränderung der ALT ab Baseline zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) lag bei -62,11 U/L bei den BLV-Patienten. In Anhang 4-G werden die Werte der ALT über den Studienverlauf bis Woche 144 deskriptiv dargestellt.

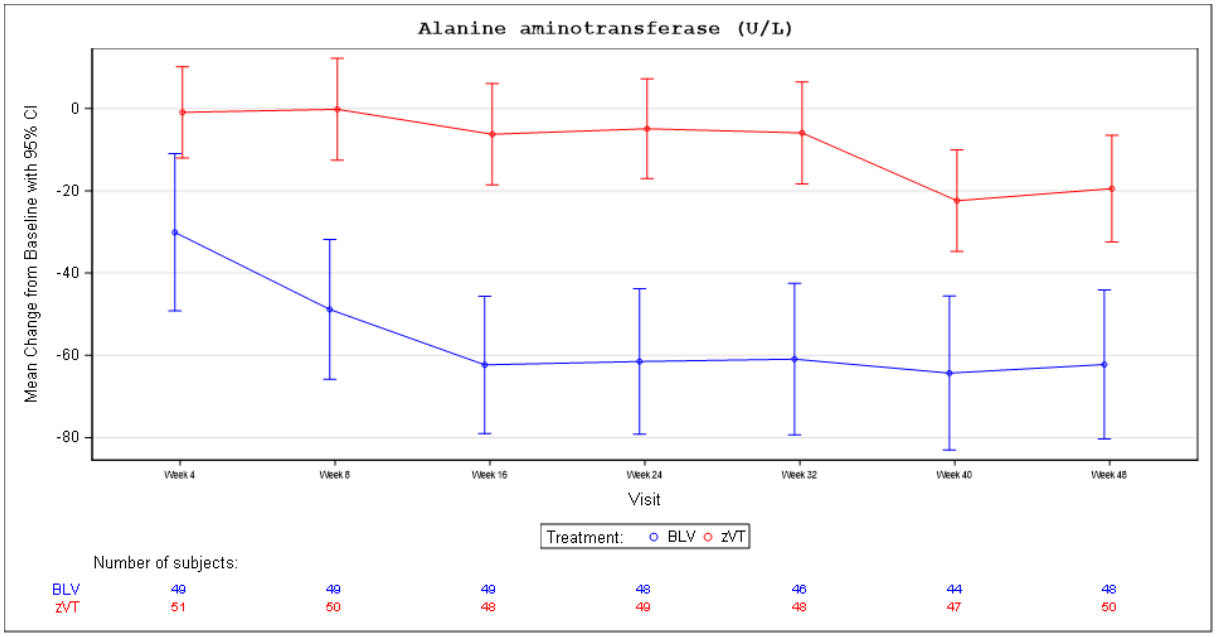

Abbildung 7: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für Veränderung der ALT aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum)

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.
ALT=Alanin-Aminotransferase, BLV=Bulevirtid, BSC=Best supportive Care, CI=Konfidenzintervall, FAS=Full-Analysis-Set, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

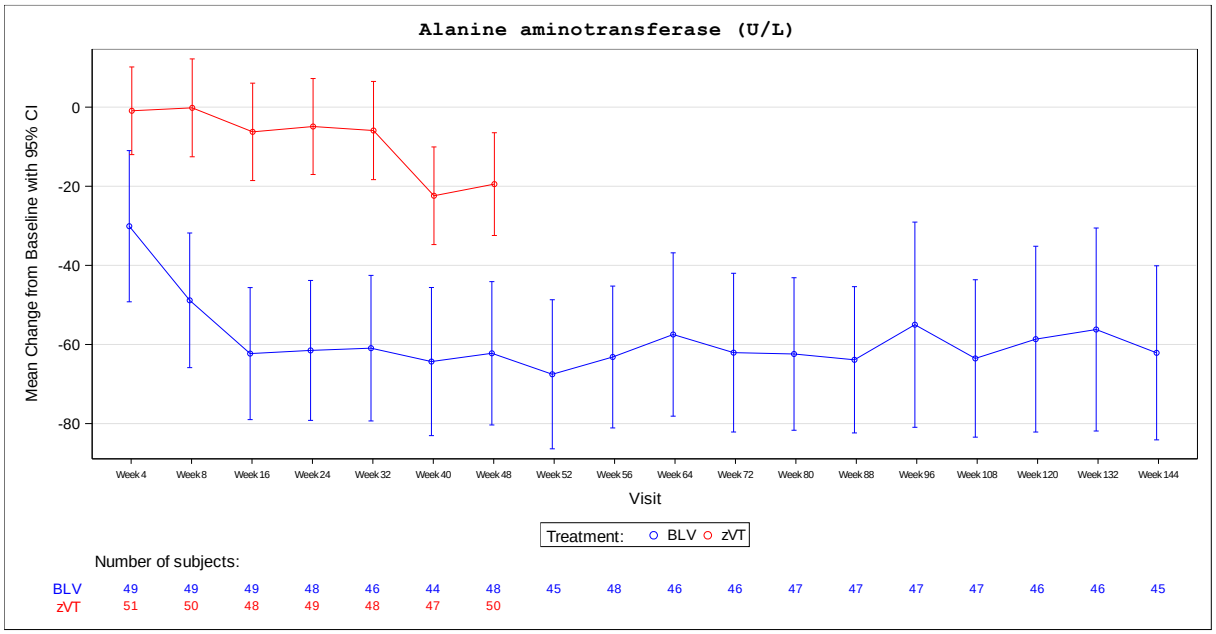

Abbildung 8: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für Veränderung der ALT aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – bis Woche 144)

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.
ALT=Alanin-Aminotransferase, BLV=Bulevirtid, BSC=Best supportive Care, CI=Konfidenzintervall, FAS=Full-Analysis-Set, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

Tabelle 4-26: Ergebnisse für ALT-Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR202, FAS)

BLV			zVT			BLV vs. zVT	
N[a]	**Baseline MW (SD)**	**Differenz zu Baseline MW (SD)**	**N[a]**	**Baseline MW (SD)**	**Differenz zu Baseline MW (SD)**	**MWD [95%-KI] p-Wert**	**SMD [95%-KI]**
Woche 24 – Behandlungszeitraum							
28	97,14 (65,21)	-49,64 (58,66)	25	118,64 (87,56)	-29,20 (61,43)	-20,44 [-52,88; 11,99] 0,2167	-0,34 [-0,88; 0,21]
Woche 48 – Ab Woche 24 Follow-up-Zeitraum (ohne BLV)							
28	97,14 (65,21)	-1,61 (72,80)	25	118,64 (87,56)	-26,32 (38,97)	24,71 [-6,28; 55,71] 0,1181	0,41 [-0,14; 0,96]

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

a: Anzahl der in die Analyse einbezogenen Patienten

ALT=Alanin-Aminotransferase, BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, KI=Konfidenzintervall, FAS=Full-Analysis-Set, MW=Mittelwert, MWD=Mittelwertdifferenz, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie.

In Studie MYR202 führte die Behandlung mit BLV im Vergleich zur zVT zu einem stärkeren Abfall der ALT (MWD [95%-KI]: -20,44 [-52,88; 11,99]) zum Ende der Behandlung mit BLV

(Woche 24); der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (p=0,2167). Der zeitliche Verlauf der ALT-Veränderung ist in Abbildung 9 dargestellt.

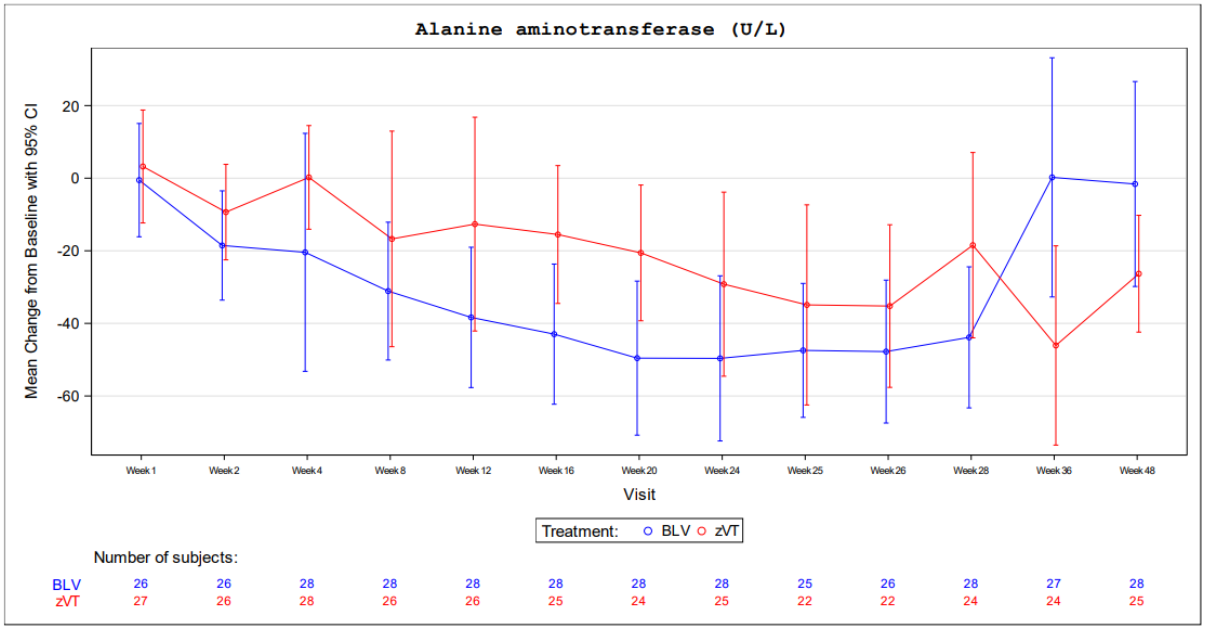

Abbildung 9: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für Veränderung der ALT (Behandlungsende mit BLV nach 24 Wochen) aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR202, FAS)

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.
ALT=Alanin-Aminotransferase, BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care; CI=Konfidenzintervall, FAS=Full-Analysis-Set, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

Ergänzende Analysen

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Ansprechen (ergänzend) aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Woche 48 – Vergleichender Behandlungszeitraum			
Virologisches Ansprechen (HBV-DNA)	27/49 (55,1)	26/51 (51,0)	1,08 [0,75; 1,56], 0,6798 1,18 [0,54; 2,59], 0,6798 0,04 [-0,15; 0,24], 0,6794
HBsAg-Ansprechen	0/49 (0,0)	1/51 (2,0)	0,35 [0,01; 8,31], 0,5134 0,34 [0,01; 8,55], 0,5121 -0,02 [-0,06; 0,02], 0,3125
HBsAg-Verlust mit Serokonversion	0/49 (0,0)	0/51 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA
HBsAg-Verlust ohne Serokonversion	0/49 (0,0)	0/51 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Woche 144 – Ab Woche 48 nicht-vergleichender Behandlungszeitraum			
Virologisches Ansprechen (HBV-DNA)	35/49 (71,4)	-	
HBsAg-Ansprechen	1/49 (2,0)	-	
HBsAg-Verlust mit Serokonversion	0/49 (0,0)	-	
HBsAg-Verlust ohne Serokonversion	0/49 (0,0)	-	

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, DNA=Desoxyribonukleinsäure, FAS=Full-Analysis-Set, HBsAg=Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA=Nicht auswertbar, NB=Nicht berechnet, OR=Odds Ratio, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie.

In Studie MYR301 zeigte sich zum Ende des vergleichenden Behandlungszeitraums (Woche 48) bei 55,1% der BLV-Patienten und 51,0% der zVT-Patienten ein virologisches Ansprechen (HBV-DNA); der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,08 [0,75; 1,56], p=0,6798). Im weiteren Verlauf der Behandlung mit BLV stieg der Anteil an Patienten mit virologischem Ansprechen (HBV-DNA) zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) auf 71,4% an.

Es trat bei keinem BLV-Patienten und bei einem zVT-Patienten ein HBsAg-Ansprechen bis zum Ende des vergleichenden Behandlungszeitraums zu Woche 48 auf; der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,35 [0,01; 8,31], p=0,5134). Zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) trat bei einem BLV-Patient ein HBsAg-Ansprechen auf.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Ansprechen (ergänzend) aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR202, FAS)

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Woche 24 - Behandlungszeitraum			
Virologisches Ansprechen (HBV-DNA)	22/28 (78,6)	18/28 (64,3)	1,22 [0,87; 1,71], 0,2433 2,04 [0,62; 6,69], 0,2406 0,14 [-0,09; 0,38], 0,2308
HBsAg-Ansprechen	1/28 (3,6)	0/28 (0,0)	3,00 [0,13; 70,64], 0,4955 3,11 [0,12; 79,64], 0,4930 0,04 [-0,03; 0,10], 0,3085

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Woche 48 – Ab Woche 24 Follow-up-Zeitraum (ohne BLV)			
Virologisches Ansprechen (HBV-DNA)	19/28 (67,9)	16/28 (57,1)	1,19 [0,79; 1,79], 0,4111 1,58 [0,53; 4,71], 0,4089 0,11 [-0,14; 0,36], 0,4047
HBsAg-Ansprechen	1/28 (3,6)	0/28 (0,0)	3,00 [0,13; 70,64], 0,4955 3,11 [0,12; 79,64], 0,4930 0,04 [-0,03; 0,10], 0,3085

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, DNA=Desoxyribonukleinsäure, FAS=Full-Analysis-Set, HBsAg=Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NB=Nicht berechnet, OR=Odds Ratio, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie.

In Studie MYR202 lag zum Ende der Behandlung mit BLV (Woche 24) bei 78,6% der BLV-Patienten und 64,3% der zVT-Patienten ein virologisches Ansprechen (HBV-DNA) vor; der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,22 [0,87; 1,71], p=0,2433).

Es lag zum Ende der Behandlung mit BLV (Woche 24) bei 3,6% der BLV-Patienten und keinem zVT-Patienten ein HBsAg-Ansprechen vor; der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 3,00 [0,13; 70,64], p=0,4955).

Änderung der HBV-DNA

Tabelle 4-29: Ergebnisse der HBV-DNA-Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)

BLV			zVT			BLV vs. zVT	
N[a]	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N[a]	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
Woche 48 – Vergleichender Behandlungszeitraum							
48	1,30 (1,29)	-0,42 (0,13)	51	0,89 (0,99)	-0,17 (0,12)	-0,24 [-0,59; 0,10] 0,1639	-0,28 [-0,68; 0,12]
Woche 144 – Ab Woche 48 nicht-vergleichender Behandlungszeitraum							
N[b]	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline MW (SD)					
45	1,30 (1,29)	-0,81 (1,23)	-				

BLV	zVT	BLV vs. zVT
In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt. a: N beschreibt die Anzahl der Patienten, die in das MMRM eingeschlossen wurden, d. h. alle Patienten mit Baselinewerten und mindestens einer Visite nach Baseline bis Woche 48. b: N beschreibt die Anzahl der Patienten mit Visite und erhobenem Wert zu Woche 144. BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, DNA=Desoxyribonukleinsäure, FAS=Full-Analysis-Set, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, LS-MW=Kleinste-Quadrate-Mittelwert, LS-MWD=Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz, MMRM=Mixed Effect Model Repeat Measurement, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, SD=Standardabweichung, SE=Standardfehler, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie.		

In Studie MYR301 führte die Behandlung mit BLV im Vergleich zur zVT zu einem stärkeren Abfall der HBV-DNA (LS-MWD [95%-KI]: -0,24 [-0,59; 0,10]) zum Ende des vergleichenden Behandlungszeitraums (Woche 48). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (p=0,1639). Der zeitliche Verlauf der HBV-DNA ist in Abbildung 10 dargestellt. Die mittlere Veränderung der HBV-DNA ab Baseline betrug zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) bei den BLV-Patienten. -0,81 $\log_{10}$ IU/mL. In Anhang 4-G werden die Werte der HBV-DNA über den Studienverlauf bis Woche 144 deskriptiv dargestellt.

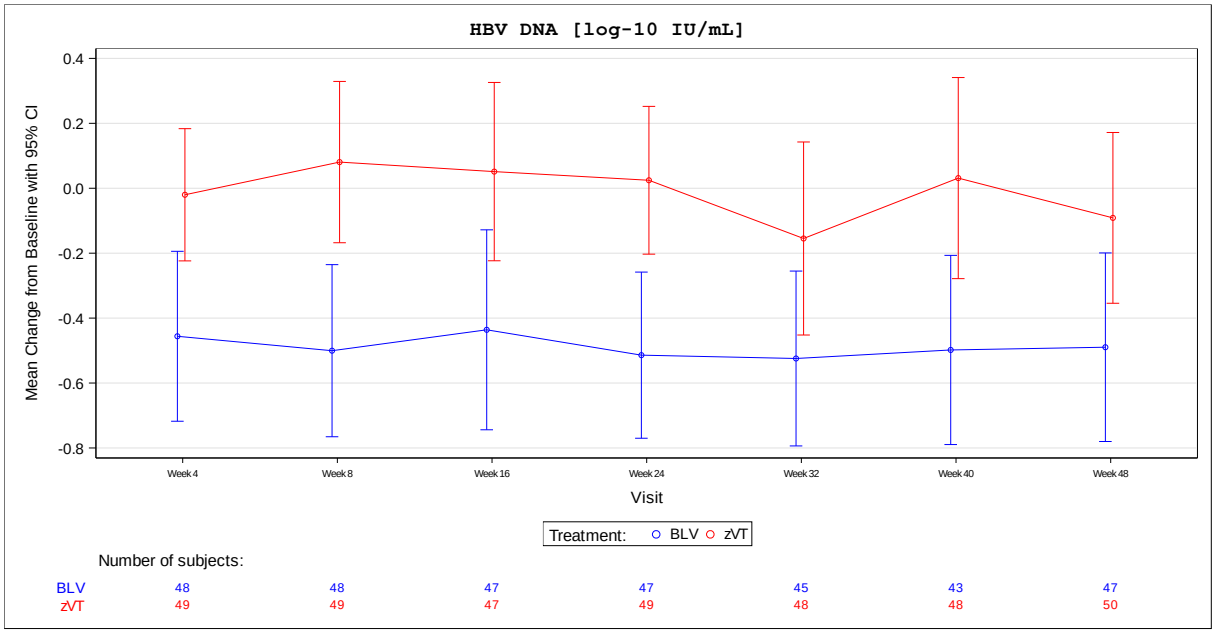

Abbildung 10: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für Veränderung der HBV-DNA aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum)

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.
BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, CI=Konfidenzintervall, DNA=Desoxyribonukleinsäure, FAS=Full-Analysis-Set, HBV=Hepatitis-B-Virus, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

Tabelle 4-30: Ergebnisse der HBV-DNA-Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR202, FAS)

BLV			zVT			BLV vs. zVT	
N[a]	**MW (SD) zu Baseline**	**Differenz zu Baseline LS-MW (SE)**	**N[a]**	**MW (SD) zu Baseline**	**Differenz zu Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95-%-KI] p-Wert**	**SMD [95-%-KI]**
Woche 24 – Behandlungszeitraum							
27	0,69 (0,99)	-0,38 (0,13)	26	0,85 (0,97)	-0,24 (0,14)	-0,14 [-0,41; 0,12] 0,2885	-0,29 [-0,83; 0,25]
Woche 48 – Ab Woche 24 Follow-up-Zeitraum (ohne BLV)							
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]

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

a: Anzahl der in die Analyse einbezogenen Patienten

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, DNA=Desoxyribonukleinsäure, FAS=Full-Analysis-Set, HBV=Hepatitis-B-Virus, ITT=Intention-to-Treat, KI=Konfidenzintervall, LS-MW=Kleinste-Quadrate-Mittelwert, LS-MWD=Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, SD=Standardabweichung, SE=Standardfehler, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

In Studie MYR202 führte die Behandlung mit BLV im Vergleich zur zVT zu einem stärkeren Abfall der HBV-DNA (LS-MWD [95%-KI]: -0,14 [-0,41; 0,12]) zum Ende der Behandlung mit BLV (Woche 24); der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (p=0,2885). Der zeitliche Verlauf der HBV-DNA-Veränderung ist in Abbildung 11 dargestellt.

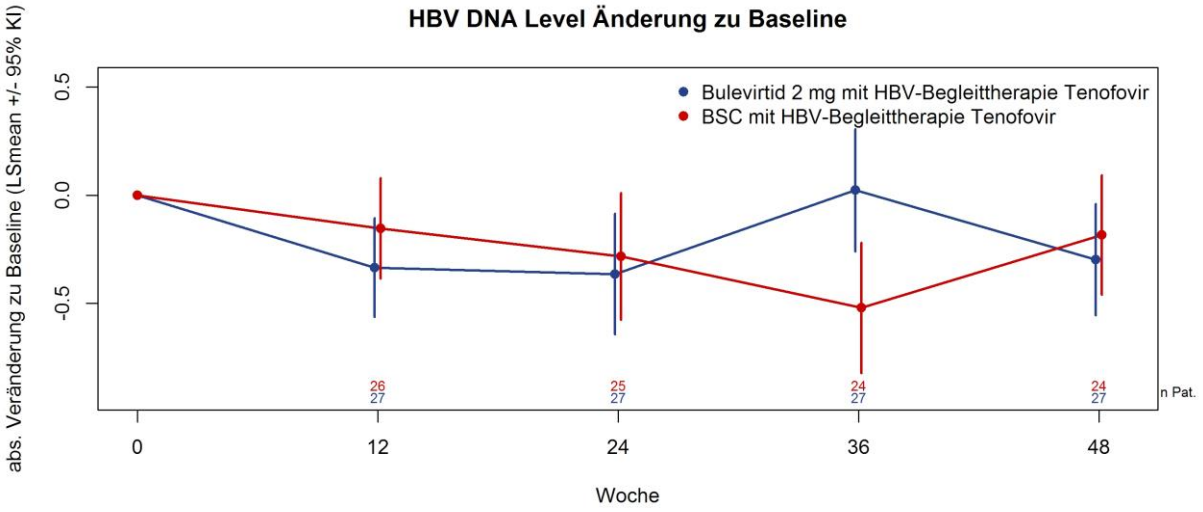

Abbildung 11: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Veränderung der HBV-DNA (Behandlungsende mit BLV nach 24 Wochen) aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR202, FAS)

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.
BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, DNA=Desoxyribonukleinsäure, FAS=Full-Analysis-Set, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

HBsAg-Veränderung

Tabelle 4-31: Ergebnisse für HBsAg-Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)

BLV			**zVT**			**BLV vs. zVT**	
N[a]	**Baseline MW (SD)**	**Differenz zu Baseline LS-MW (SE)**	**N[a]**	**Baseline MW (SD)**	**Differenz zu Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95%-KI] p-Wert**	**SMD [95%-KI]**
Woche 48 – Vergleichender Behandlungszeitraum							
47	3,67 (0,52)	0,05 (0,05)	51	3,68 (0,47)	0,01 (0,05)	0,05 [-0,08; 0,18] 0,4828	0,14 [-0,26; 0,54]
Woche 144 – Ab Woche 48 nicht-vergleichender Behandlungszeitraum							
N[a]	**Baseline MW (SD)**	**Differenz zu Baseline MW (SD)**					
45	3,67 (0,52)	-0,36 (0,60)	-				

BLV	zVT	BLV vs. zVT
In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt. a: N beschreibt die Anzahl der Patienten, die in das MMRM eingeschlossen wurden, d. h. alle Patienten mit Baselinewerten und mindestens einer Visite nach Baseline bis Woche 48. b: N beschreibt die Anzahl der Patienten mit Visite und erhobenem Wert zu Woche 144. BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FAS=Full-Analysis-Set, HBsAg=Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen, KI=Konfidenzintervall, LS-MW=Kleinste-Quadrate-Mittelwert, LS-MWD=Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz, MMRM=Mixed Effect Model Repeat Measurement, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, SD=Standardabweichung, SE=Standardfehler, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie		

In Studie MYR301 führte die Behandlung mit BLV im Vergleich zur zVT zu Woche 48 (Ende des vergleichenden Behandlungszeitraums) zu keinem statistisch signifikanten Unterschied in der HBsAg-Veränderung (p=0,4828). Der zeitliche Verlauf der HBsAg-Veränderung ist in Abbildung 12 dargestellt. Die mittlere HBsAg-Veränderung reduzierte sich zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) und lag bei -0,36 $\log_{10}$ IU/mL bei den BLV-Patienten. In Anhang 4-G werden die Werte des HBsAg über den Studienverlauf bis Woche 144 deskriptiv dargestellt.

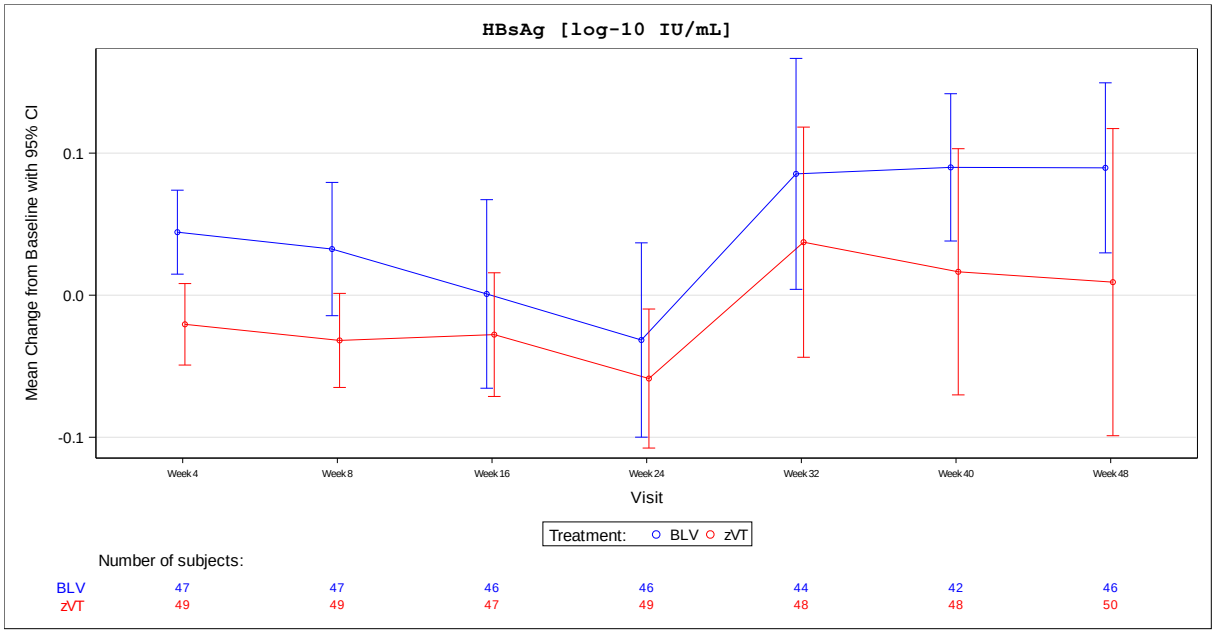

Abbildung 12: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für HBsAg-Veränderung aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum)

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.
BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, CI=Konfidenzintervall, FAS=Full-Analysis-Set, HBsAg=Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

Tabelle 4-32: Ergebnisse für HBsAg-Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR202, FAS)

BLV			zVT			BLV vs. zVT	
N	**Baseline MW (SD)**	**Differenz zu Baseline LS-MW (SE)**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**Differenz zu Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95-%-KI] p-Wert[a]**	**SMD [95-%-KI]**
Woche 24 – Behandlungszeitraum							
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]
Woche 48 – Ab Woche 24 Follow-up-Zeitraum (ohne BLV)							
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]

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

a: p-Wert des MMRM

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FAS=Full-Analysis-Set, HBsAg=Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen, KI=Konfidenzintervall, LS-MW=Kleinste-Quadrate-Mittelwert, LS-MWD=Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz, MMRM=Mixed Effect Model Repeat Measurement, MW=Mittelwert, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, SD=Standardabweichung, SE=Standardfehler, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

In Studie MYR202 führte die Behandlung mit BLV zu keiner signifikant stärkeren Veränderung des HBsAg (LS-MWD [95%-KI]: 0,04 [-0,01; 0,09] p=0,1460) zum Ende der Behandlung mit BLV (Woche 24). Der zeitliche Verlauf der HBsAg-Veränderung ist in Abbildung 13 dargestellt.

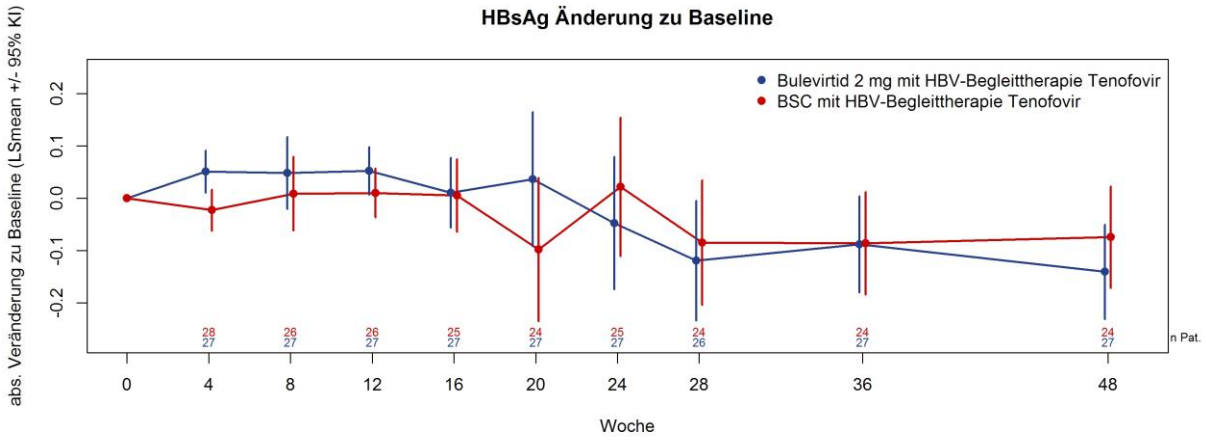

Abbildung 13: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der HBsAg-Veränderung (Behandlungsende mit BLV nach 24 Wochen) aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR202, FAS)

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.
BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FAS=Full-Analysis-Set, HBsAg=Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen, KI=Konfidenzintervall, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

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 wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur die Studie MYR301 als relevante Studie im Anwendungsgebiet identifiziert wurde. Die Studie MYR202 entspricht nicht den Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2) und wird nur ergänzend dargestellt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.3 EQ-VAS – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von EQ-VAS

Studie	Operationalisierung
MYR301	<u>EQ-VAS-Verbesserung</u> Die EQ-VAS-Verbesserung wurde definiert als Anstieg des EQ-VAS-Wert ab Baseline um mindestens 15% der Skalenspannweite. Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit EQ-VAS-Verbesserung zu Woche 48 (Ende vergleichender Behandlungszeitraum), sowie das RR, OR und RD mit zugehörigem p-Wert. Entsprechende Ergebnisse zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) für den BLV-Arm werden ergänzend dargestellt. <u>EQ-VAS-Veränderung im Vergleich zu Baseline</u> Dargestellt wird die mittlere Veränderung des EQ-VAS ab Baseline bis Woche 48 (Ende vergleichender Behandlungszeitraum). Entsprechende Ergebnisse zu Woche 144 Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) für den BLV-Arm werden ergänzend dargestellt. Die Werte des EQ-VAS über den Studienverlauf bis Woche 144 werden deskriptiv in Anhang 4-G berichtet. Für sämtliche aufgeführten Analysen wurden alle randomisierten Patienten (FAS) eingeschlossen.
MYR202	Nicht erhoben

BLV=Bulevirtid, EQ-VAS=European Quality of Life 5 Visual Analogue Scale, FAS=Full-Analysis-Set, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko

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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-VAS in RCT mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MYR301	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch

EQ-VAS=European Quality of Life 5 Visual Analogue Scale, ITT=Intention-to-Treat, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da die Patienten nicht verblindet waren, lässt sich eine Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt nicht ausschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Tabelle 4-35: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des EQ-VAS nach Erhebungszeitraum (Studie MYR301, FAS)

Erhebungszeitraum	BLV		zVT	
	N	n (%)	N	n (%)
Baseline	49	48 (98,0)	51	51 (100,0)
Woche 24	49	48 (98,0)	51	46 (90,2)
Woche 40	49	44 (89,8)	51	48 (94,1)
Woche 48	49	48 (98,0)	51	50 (98,0)

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, EQ-VAS=European Quality of Life Visual Analogue Scale, FAS=Full-Analysis-Set, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, VAS=Visuelle Analogskala, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für EQ-VAS-Verbesserung aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Woche 48 – Vergleichender Behandlungszeitraum			
EQ-VAS-Verbesserung	17/49 (34,7)	13/51 (25,5)	1,36 [0,74; 2,50], 0,3191 1,55 [0,66; 3,68], 0,3168 0,09 [-0,09; 0,27], 0,3138
Woche 144 – Ab Woche 48 nicht-vergleichender Behandlungszeitraum			
EQ-VAS-Verbesserung	16/49 (32,7)		

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, EQ-VAS=European Quality of Life Visual Analogue Scale, FAS=Full-Analysis-Set, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NB=Nicht berechnet, OR=Odds Ratio, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, VAS=Visuelle Analogskala, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Es lag zum Ende des vergleichenden Behandlungszeitraums (Woche 48) bei 34,7% der BLV- und 25,5% der zVT-Patienten eine Verbesserung des EQ-VAS vor; der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,36 [0,74; 2,50], p=0,3191). Zum Ende des nicht-vergleichenden Behandlungszeitraums (zu Woche 144) lag bei 32,7% der BLV-Patienten eine Verbesserung des EQ-VAS vor.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für EQ-VAS-Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)

BLV			zVT			BLV vs. zVT	
N[a]	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N[a]	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
Woche 48 – Vergleichender Behandlungszeitraum							
48	73,08 (16,21)	8,59 (1,89)	50	71,98 (18,42)	3,28 (1,84)	5,31 [0,12; 10,50] 0,0449	0,40 [0,00; 0,80]

BLV			zVT	BLV vs. zVT
Woche 144 – Ab Woche 48 nicht-vergleichender Behandlungszeitraum				
N[b]	**Baseline MW (SD)**	**Differenz zu Baseline MW (SD)**		
44	73,08 (16,21)	11,43 (18,97)		

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

a: N beschreibt die Anzahl der Patienten, die in das MMRM eingeschlossen wurden, d. h. alle Patienten mit Baselinewerten und mindestens einer Visite nach Baseline bis Woche 48.
b: N beschreibt die Anzahl der Patienten mit Visite und erhobenem Wert zu Woche 144.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, EQ-VAS=European Quality of Life Visual Analogue Scale, FAS=Full-Analysis-Set, KI=Konfidenzintervall, LS-MW=Kleinste-Quadrate-Mittelwert, LS-MWD=Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz, MMRM=Mixed Effect Model Repeat Measurement, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, SD=Standardabweichung, SE=Standardfehler, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, VAS=Visuelle Analogskala, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Behandlung mit BLV führte im Vergleich zur zVT zu einer stärkeren Erhöhung des Scores (LS-MWD [95%-KI]: 5,31 [0,12; 10,50]) zum Ende des vergleichenden Behandlungszeitraums (Woche 48); der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von BLV (p=0,0449), jedoch klinisch nicht relevant (SMD [95%-KI]: 0,40 [0,00; 0,80]). Der zeitliche Verlauf der EQ-VAS-Veränderung ist in Abbildung 14 dargestellt. Die mittlere Veränderung des EQ-VAS-Scores lag zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) bei 11,43 bei den BLV-Patienten. In Anhang 4-G werden die Werte des EQ-VAS über den Studienverlauf bis Woche 144 deskriptiv dargestellt.

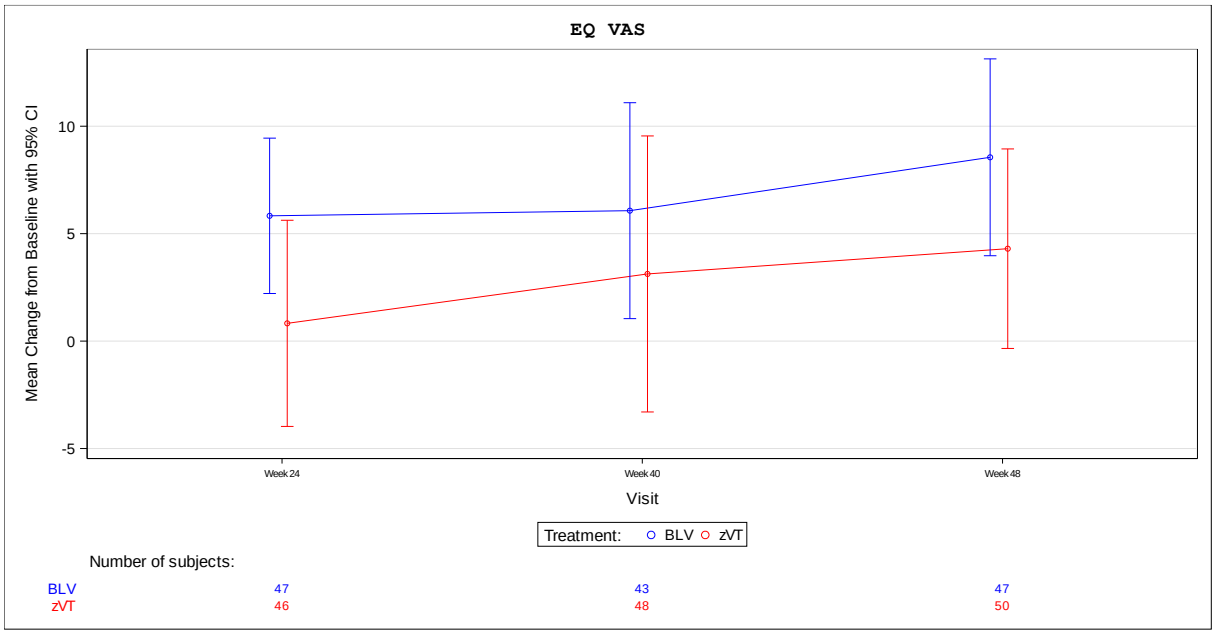

Abbildung 14: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der EQ-VAS aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum)

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care; CI=Konfidenzintervall, EQ-VAS=European Quality of Life Visual Analogue Scale, FAS=Full-Analysis-Set, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

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 wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur die Studie MYR301 als relevante Studie im Anwendungsgebiet identifiziert wurde. Die Studie MYR202 entspricht nicht den Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2) und wird nur ergänzend dargestellt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.4 FSS – RCT

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von FSS

Studie	Operationalisierung
MYR301	FSS-Verbesserung Die FSS-Verbesserung wurde definiert als Anstieg des FSS-Werts ab Baseline um mindestens 15% der Skalenspannweite. Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit FSS-Verbesserung zu Woche 48 (Ende vergleichender Behandlungszeitraum), sowie das RR, OR und RD mit zugehörigem p-Wert. Entsprechende Ergebnisse zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) für den BLV-Arm werden ergänzend dargestellt. FSS-Veränderung im Vergleich zu Baseline Die Veränderung des FSS wurde definiert als Veränderung des mittleren FSS-Wertes von Baseline. Dargestellt wird die mittlere Veränderung des FSS ab Baseline bis Woche 48 (Ende vergleichender Behandlungszeitraum). Entsprechende Ergebnisse zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) für den BLV-Arm werden ergänzend dargestellt. Die Werte des FSS über den Studienverlauf bis Woche 144 werden deskriptiv in Anhang 4-G berichtet. Für sämtliche aufgeführten Analysen wurden alle randomisierten Patienten (FAS) eingeschlossen.
MYR202	Nicht erhoben

BLV=Bulevirtid, FAS=Full-Analysis-Set, FSS=Fatigue Severity Scale, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko

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 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FSS in RCT mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MYR301	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch

FSS=Fatigue Severity Scale, ITT=Intention-to-Treat, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da die Patienten nicht verblindet waren, lässt sich eine Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt nicht ausschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Tabelle 4-40: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des FSS nach Ergebungszeitpunkt (Studie MYR301, FAS)

Erhebungszeitraum	BLV		zVT	
	N	n (%)	N	n (%)
Baseline	49	49 (100,0)	51	51 (100,0)
Woche 24	49	47 (95,9)	51	47 (92,2)
Woche 40	49	43 (87,8)	51	48 (94,1)
Woche 48	49	48 (98,0)	51	50 (98,0)

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FAS=Full-Analysis-Set, FSS=Fatigue Severity Scale, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für FSS-Verbesserung aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Woche 48 – Vergleichender Behandlungszeitraum			
FSS-Verbesserung	20/49 (40,8)	13/51 (25,5)	1,60 [0,90; 2,85], 0,1103 2,02 [0,86; 4,71], 0,1056 0,15 [-0,03; 0,34], 0,0995
Woche 144 – Ab Woche 48 nicht-vergleichender Behandlungszeitraum			
FSS-Verbesserung	22/49 (44,9)	-	

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FSS=Fatigue Severity Scale, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NB=Nicht berechnet, OR=Odds Ratio, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Zum Ende des vergleichenden Behandlungszeitraums zu Woche 48 lag bei 40,8% der BLV- und 25,5% der zVT-Patienten eine Verbesserung der FSS vor; der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,60 [0,90; 2,85], p=0,1103). Zum Ende des nicht-vergleichenden Behandlungszeitraums (zu Woche 144) lag bei 44,9% der BLV-Patienten eine Verbesserung des FSS vor.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für FSS-Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)

BLV			**zVT**			**BLV vs. zVT**	
N[a]	**Baseline MW (SD)**	**Differenz zu Baseline LS-MW (SE)**	**N[a]**	**Baseline MW (SD)**	**Differenz zu Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95%-KI] p-Wert**	**SMD [95%-KI]**
Woche 48 – Vergleichender Behandlungszeitraum							
49	3,64 (1,57)	-0,29 (0,20)	50	4,21 (1,59)	0,07 (0,20)	-0,36 [-0,91; 0,20] 0,2047	-0,25 [-0,65; 0,14]
Woche 144 – Ab Woche 48 nicht-vergleichender Behandlungszeitraum							
N[b]	**Baseline MW (SD)**	**Differenz zu Baseline MW (SD)**					
45	3,64 (1,57)	-1,06 (1,82)	-				

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

a: N beschreibt die Anzahl der Patienten, die in das MMRM eingeschlossen wurden, d. h. alle Patienten mit Baselinewerten und mindestens einer Visite nach Baseline bis Woche 48.
b: N beschreibt die Anzahl der Patienten mit Visite und erhobenem Wert zu Woche 144.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FSS=Fatigue Severity Scale, FAS=Full-Analysis-Set, KI=Konfidenzintervall, LS-MW=Kleinste-Quadrate-Mittelwert, LS-MWD=Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz, MMRM=Mixed Effect Model Repeat Measurement, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, SD=Standardabweichung, SE=Standardfehler, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Behandlung mit BLV führte im Vergleich zur zVT zu einer geringen mittleren Veränderung (LS-MWD [95%-KI]: -0,36 [-0,91; 0,20]) zum Ende des vergleichenden Behandlungszeitraums (Woche 48); der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant (p=0,2047). Der zeitliche Verlauf der FSS-Änderung ist in Abbildung 15 dargestellt. Die mittlere Veränderung des FSS-Scores lag zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) bei -1,06 bei den BLV-Patienten. In Anhang 4-G werden die Werte des FSS über den Studienverlauf bis Woche 144 deskriptiv dargestellt.

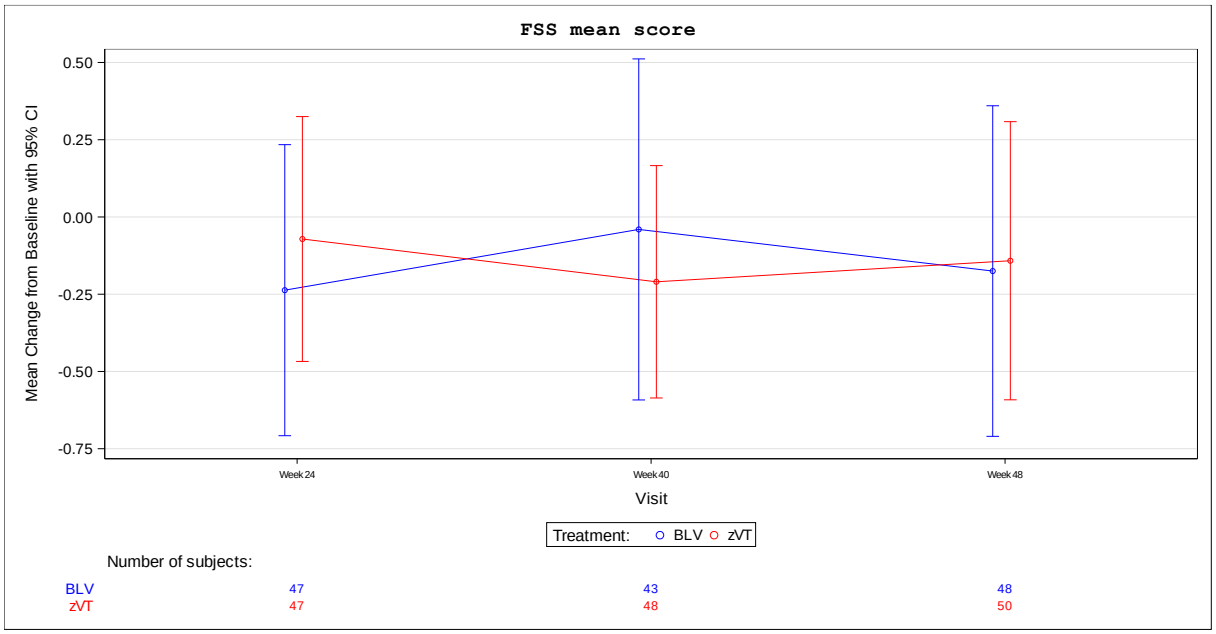

Abbildung 15: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der FSS-Änderung aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum)

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, CI=Konfidenzintervall, FAS=Full-Analysis-Set, FSS=Fatigue Severity Scale, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

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 wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur die Studie MYR301 als relevante Studie im Anwendungsgebiet identifiziert wurde. Die Studie MYR202 entspricht nicht den Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2) und wird nur ergänzend dargestellt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: HQLQ – RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von HQLQ

Studie	Operationalisierung
MYR301	HQLQ (SF-36) Verbesserung Die Verbesserung im HQLQ (SF-36) wurde definiert als Anstieg des jeweiligen Scores ab Baseline um mindestens 15% der Skalenspannweite. Für die Summenscores des SF-36 werden die MID 9,45 für PCS und 9,6 für MCS verwendet [127]. Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit HQLQ (SF-36) Verbesserung zu Woche 48 (Ende vergleichender Behandlungszeitraum) in den einzelnen Scores, sowie das RR, OR und RD mit zugehörigem p-Wert. Entsprechende Ergebnisse zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) für den BLV-Arm werden ergänzend dargestellt. HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) Verbesserung Die Verbesserung im HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) wurde definiert als Anstieg des jeweiligen Scores ab Baseline um mindestens 15% der Skalenspannweite. Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) Verbesserung zu Woche 48 (Ende vergleichender Behandlungszeitraum) in den einzelnen Scores, sowie das RR, OR und RD mit zugehörigem p-Wert. Entsprechende Ergebnisse zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) für den BLV-Arm werden ergänzend dargestellt. HQLQ (SF-36) Veränderung im Vergleich zu Baseline Die Veränderung des HQLQ (SF-36) im Vergleich zu Baseline wurde definiert als Veränderung des mittleren HQLQ Score Wertes von Baseline. Dargestellt wird die mittlere Veränderung des HQLQ (SF-36) ab Baseline bis Woche 48 (Ende vergleichender Behandlungszeitraum). Entsprechende Ergebnisse zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) für den BLV-Arm werden ergänzend dargestellt. In Anhang 4-G werden die Werte des HQLQ (SF-36) über den Studienverlauf bis Woche 144 deskriptiv dargestellt. HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) Veränderung im Vergleich zu Baseline Die Veränderung des HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) im Vergleich zu Baseline wurde definiert als Veränderung des mittleren HQLQ Score Wertes von Baseline. Dargestellt wird die mittlere Veränderung des HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) ab Baseline bis Woche 48 (Ende vergleichender Behandlungszeitraum). Entsprechende Ergebnisse zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) für den BLV-Arm werden ergänzend dargestellt. In Anhang 4-G werden die Werte des HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) über den Studienverlauf bis Woche 144 deskriptiv dargestellt. Für sämtliche aufgeführten Analysen wurden alle randomisierten Patienten (FAS) eingeschlossen.
MYR202	Nicht erhoben

BLV=Bulevirtid, FAS=Full-Analysis-Set, HQLQ=Hepatitis Quality of Life Questionnaire™, MCS=Mental Component Summary, MID=Minimal Important Difference, OR=Odds Ratio, PCS=Physical Component Summary, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SF=Short Form

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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HQLQ in RCT mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MYR301	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch

HQLQ=Hepatitis Quality of Life Questionnaire™, ITT: Intention-to-Treat, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da die Patienten nicht verblindet waren, lässt sich eine Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt nicht ausschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Tabelle 4-45: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des HQLQ (SF-36) nach Ergebungszeitpunkt (Studie MYR301, FAS)

Erhebungszeitraum	BLV		zVT	
	N	n (%)	N	n (%)
Körperlicher Summenscore				
Baseline	49	49 (100,0)	51	51 (100,0)
Woche 24	49	48 (98,0)	51	46 (90,2)
Woche 40	49	44 (89,8)	51	47 (92,2)
Woche 48	49	47 (95,9)	51	49 (96,1)
Psychischer Summenscore				
Baseline	49	49 (100,0)	51	51 (100,0)
Woche 24	49	48 (98,0)	51	46 (90,2)
Woche 40	49	44 (89,8)	51	47 (92,2)

Erhebungszeitraum	BLV		zVT	
	N	n (%)	N	n (%)
Woche 48	49	47 (95,9)	51	49 (96,1)
Körperliche Funktionsfähigkeit				
Baseline	49	49 (100,0)	51	51 (100,0)
Woche 24	49	48 (98,0)	51	47 (92,2)
Woche 40	49	44 (89,8)	51	47 (92,2)
Woche 48	49	48 (98,0)	51	49 (96,1)
Körperliche Rollenfunktion				
Baseline	49	49 (100,0)	51	51 (100,0)
Woche 24	49	48 (98,0)	51	46 (90,2)
Woche 40	49	44 (89,8)	51	47 (92,2)
Woche 48	49	48 (98,0)	51	49 (96,1)
Körperliche Schmerzen				
Baseline	49	49 (100,0)	51	51 (100,0)
Woche 24	49	48 (98,0)	51	47 (92,2)
Woche 40	49	44 (89,8)	51	47 (92,2)
Woche 48	49	48 (98,0)	51	49 (96,1)
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung				
Baseline	49	49 (100,0)	51	51 (100,0)
Woche 24	49	48 (98,0)	51	47 (92,2)
Woche 40	49	44 (89,8)	51	47 (92,2)
Woche 48	49	48 (98,0)	51	49 (96,1)
Vitalität				
Baseline	49	49 (100,0)	51	51 (100,0)
Woche 24	49	48 (98,0)	51	47 (92,2)
Woche 40	49	44 (89,8)	51	47 (92,2)
Woche 48	49	47 (95,9)	51	49 (96,1)
Soziale Funktionsfähigkeit				
Baseline	49	49 (100,0)	51	51 (100,0)
Woche 24	49	48 (98,0)	51	46 (90,2)
Woche 40	49	44 (89,8)	51	47 (92,2)
Woche 48	49	48 (98,0)	51	49 (96,1)
Emotionale Rollenfunktion				
Baseline	49	49 (100,0)	51	51 (100,0)
Woche 24	49	48 (98,0)	51	46 (90,2)
Woche 40	49	44 (89,8)	51	47 (92,2)

Erhebungszeitraum	BLV		zVT	
	N	n (%)	N	n (%)
Woche 48	49	48 (98,0)	51	49 (96,1)
Psychisches Wohlbefinden				
Baseline	49	49 (100,0)	51	51 (100,0)
Woche 24	49	48 (98,0)	51	47 (92,2)
Woche 40	49	44 (91,8)	51	47 (92,2)
Woche 48	49	47 (95,9)	51	49 (96,1)

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FAS=Full-Analysis-Set, HQLQ=Hepatitis Quality of Life Questionnaire™, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, SF=Short Form, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-46: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) nach Ergebungszeitpunkt (Studie MYR301, FAS)

Erhebungszeitraum	BLV		zVT	
	N	n (%)	N	n (%)
Gesundheitliche Probleme				
Baseline	49	49 (100,0)	51	50 (98,0)
Woche 24	49	48 (98,0)	51	46 (90,2)
Woche 40	49	44 (89,8)	51	47 (92,2)
Woche 48	49	48 (98,0)	51	49 (96,1)
Positives Wohlbefinden				
Baseline	49	49 (100,0)	51	51 (100,0)
Woche 24	49	47 (95,9)	51	47 (92,2)
Woche 40	49	44 (89,8)	51	47 (92,2)
Woche 48	49	48 (98,0)	51	49 (96,1)
Hepatitis-spezifische gesundheitliche Probleme				
Baseline	49	49 (100,0)	51	51 (100,0)
Woche 24	49	48 (98,0)	51	47 (92,2)
Woche 40	49	44 (89,8)	51	47 (92,2)
Woche 48	49	48 (98,0)	51	49 (96,1)
Hepatitis-spezifische Einschränkungen				
Baseline	49	49 (100,0)	51	51 (100,0)
Woche 24	49	48 (98,0)	51	47 (92,2)

Erhebungszeitraum	BLV		zVT	
	N	n (%)	N	n (%)
Woche 40	49	44 (89,8)	51	47 (92,2)
Woche 48	49	48 (98,0)	51	49 (96,1)

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FAS=Full-Analysis-Set, HQLQ=Hepatitis Quality of Life Questionnaire™, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für HQLQ (SF-36) Verbesserung aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Woche 48 – Vergleichender Behandlungszeitraum			
Körperlicher Summenscore	4/49 (8,2)	3/51 (5,9)	1,39 [0,33; 5,88], 0,6566 1,42 [0,30; 6,71], 0,6563 0,02 [-0,08; 0,12], 0,6556
Psychischer Summenscore	13/49 (26,5)	8/51 (15,7)	1,69 [0,77; 3,72], 0,1915 1,94 [0,72; 5,20], 0,1873 0,11 [-0,05; 0,27], 0,1810
Körperliche Funktionsfähigkeit	11/49 (22,4)	10/51 (19,6)	1,14 [0,53; 2,45], 0,7276 1,19 [0,45; 3,11], 0,7275 0,03 [-0,13; 0,19], 0,7274
Körperliche Rollenfunktion	15/49 (30,6)	8/51 (15,7)	1,95 [0,91; 4,19], 0,0860 2,37 [0,90; 6,25], 0,0807 0,15 [-0,01; 0,31], 0,0729
Körperliche Schmerzen	14/49 (28,6)	14/51 (27,5)	1,04 [0,56; 1,95], 0,9007 1,06 [0,44; 2,53], 0,9007 0,01 [-0,16; 0,19], 0,9007
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	16/49 (32,7)	15/51 (29,4)	1,11 [0,62; 1,99], 0,7262 1,16 [0,50; 2,72], 0,7262 0,03 [-0,15; 0,21], 0,7261
Vitalität	14/49 (28,6)	10/51 (19,6)	1,46 [0,72; 2,97], 0,2990 1,64 [0,65; 4,15], 0,2963 0,09 [-0,08; 0,26], 0,2927
Soziale Funktionsfähigkeit	12/49 (24,5)	6/51 (11,8)	2,08 [0,85; 5,11], 0,1096 2,43 [0,83; 7,11], 0,1042 0,13 [-0,02; 0,28], 0,0950

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Emotionale Rollenfunktion	19/49 (38,8)	16/51 (31,4)	1,24 [0,72; 2,11], 0,4395 1,39 [0,61; 3,16], 0,4385 0,07 [-0,11; 0,26], 0,4369
Psychisches Wohlbefinden	18/49 (36,7)	15/51 (29,4)	1,25 [0,71; 2,19], 0,4381 1,39 [0,60; 3,22], 0,4370 0,07 [-0,11; 0,26], 0,4354
Woche 144 – Ab Woche 48 nicht-vergleichender Behandlungszeitraum			
Körperlicher Summenscore	6/49 (12,2)	-	
Psychischer Summenscore	17/49 (34,7)	-	
Körperliche Funktionsfähigkeit	13/49 (26,5)	-	
Körperliche Rollenfunktion	16/49 (32,7)	-	
Körperliche Schmerzen	11/49 (22,4)	-	
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	17/49 (34,7)	-	
Vitalität	22/49 (44,9)	-	
Soziale Funktionsfähigkeit	17/49 (34,7)	-	
Emotionale Rollenfunktion	20/49 (40,8)	-	
Psychisches Wohlbefinden	18/49 (36,7)	-	

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FAS=Full-Analysis-Set, HQLQ=Hepatitis Quality of Life Questionnaire™, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NB=Nicht berechnet, OR=Odds Ratio, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SF=Short Form, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Es zeigten sich zu Woche 48 (Ende des vergleichenden Behandlungszeitraums) keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen Scores zwischen den Behandlungsarmen. Zu Woche 144 (Ende des nicht-vergleichenden Behandlungszeitraums) zeigten sich überwiegend weiter verbesserte Ereignisraten im Vergleich zu Woche 48.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) Verbesserung aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Woche 48 – Vergleichender Behandlungszeitraum			
Gesundheitliche Probleme	24/49 (49,0)	18/51 (35,3)	1,39 [0,87; 2,22], 0,1707 1,76 [0,79; 3,93], 0,1672 0,14 [-0,05; 0,33], 0,1620
Positives Wohlbefinden	11/49 (22,4)	11/51 (21,6)	1,04 [0,50; 2,18], 0,9154 1,05 [0,41; 2,71], 0,9154 0,01 [-0,15; 0,17], 0,9154
Hepatitis-spezifische gesundheitliche Probleme	28/49 (57,1)	23/51 (45,1)	1,27 [0,86; 1,87], 0,2317 1,62 [0,74; 3,58], 0,2295 0,12 [-0,07; 0,31], 0,2250
Hepatitis-spezifische Einschränkungen	16/49 (32,7)	8/51 (15,7)	2,08 [0,98; 4,42], 0,0563 2,61 [1,00; 6,82], 0,0511 0,17 [0,00; 0,33], 0,0438
Woche 144 – Ab Woche 48 nicht-vergleichender Behandlungszeitraum			
Gesundheitliche Probleme	29/49 (59,2)	-	
Positives Wohlbefinden	15/49 (30,6)	-	
Hepatitis-spezifische gesundheitliche Probleme	28/49 (57,1)	-	
Hepatitis-spezifische Einschränkungen	15/49 (30,6)	-	

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FAS=Full-Analysis-Set, HQLQ=Hepatitis Quality of Life Questionnaire™, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NB=Nicht berechnet, OR=Odds Ratio, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Es zeigten sich zu Woche 48 (Ende des vergleichenden Behandlungszeitraums) keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen Scores zwischen den Behandlungsarmen. Zu Woche 144 (Ende des nicht-vergleichenden Behandlungszeitraums) zeigten sich ähnliche Ereignisraten wie zu Woche 48.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für HQLQ (SF-36) Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)

BLV			zVT			BLV vs. zVT	
N[a]	**Baseline MW (SD)**	**Differenz zu Baseline LS-MW (SE)**	**N[a]**	**Baseline MW (SD)**	**Differenz zu Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95%-KI] p-Wert**	**SMD [95%-KI]**
Woche 48 – Vergleichender Behandlungszeitraum							
Veränderung des körperlichen Summenscore							
49	52,25 (5,69)	1,74 (0,74)	49	50,30 (7,49)	0,32 (0,73)	1,42 [-0,63; 3,47] 0,1734	0,27 [-0,12; 0,67]
Veränderung des psychischen Summenscore							
49	45,92 (10,14)	3,92 (1,12)	49	45,49 (10,09)	1,32 (1,10)	2,60 [-0,49; 5,69] 0,0979	0,33 [-0,07; 0,73]
Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit							
49	84,59 (15,17)	4,15 (1,82)	50	79,29 (21,59)	0,34 (1,81)	3,81 [-1,26; 8,88] 0,1396	0,30 [-0,10; 0,69]
Veränderung der körperlichen Rollenfunktion							
49	76,66 (19,30)	6,21 (2,57)	49	70,96 (25,95)	-1,51 (2,55)	7,72 [0,59; 14,86] 0,0340	0,43 [0,03; 0,83]
Körperliche Schmerzen Veränderung							
49	77,98 (24,31)	5,58 (2,78)	50	78,49 (24,51)	2,86 (2,75)	2,72 [-4,99; 10,44] 0,4863	0,14 [-0,26; 0,53]
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung Veränderung							
49	59,12 (19,39)	8,55 (2,28)	50	53,78 (20,19)	3,07 (2,26)	5,48 [-0,86; 11,82] 0,0897	0,34 [-0,06; 0,74]
Vitalität Veränderung							
49	60,71 (19,18)	7,01 (2,30)	50	57,92 (20,18)	2,86 (2,27)	4,15 [-2,22; 10,52] 0,1997	0,26 [-0,14; 0,65]
Soziale Funktionsfähigkeit Veränderung							
49	79,08 (22,15)	5,94 (2,55)	49	75,74 (24,29)	1,32 (2,53)	4,62 [-2,48; 11,71] 0,2002	0,26 [-0,14; 0,66]
Emotionale Rollenfunktion Veränderung							
49	74,66 (24,82)	7,19 (2,62)	49	74,18 (26,52)	0,44 (2,60)	6,67 [-0,52; 14,04] 0,0686	0,37 [-0,03; 0,77]

BLV			zVT			BLV vs. zVT	
N[a]	**Baseline MW (SD)**	**Differenz zu Baseline LS-MW (SE)**	**N[a]**	**Baseline MW (SD)**	**Differenz zu Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95%-KI] p-Wert**	**SMD [95%-KI]**
Veränderung des psychischen Wohlbefindens							
49	66,22 (17,66)	8,67 (2,17)	50	64,61 (18,73)	3,24 (2,14)	5,42 [-0,59; 11,44] 0,0766	0,35 [-0,04; 0,75]

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

a: N beschreibt die Anzahl der Patienten, die in das MMRM eingeschlossen wurden, d. h. alle Patienten mit Baselinewerten und mindestens einer Visite nach Baseline bis Woche 48.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FAS=Full-Analysis-Set, HQLQ=Hepatitis Quality of Life Questionnaire™, KI=Konfidenzintervall, LS-MW=Kleinste-Quadrate-Mittelwert, LS-MWD=Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz, MMRM=Mixed Effect Model Repeat Measurement, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, SD=Standardabweichung, SE=Standardfehler, SF=Short Form, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für HQLQ (SF-36) Veränderung zu Woche 144 im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)

BLV			zVT	BLV vs. zVT
N[a]	**Baseline MW (SD)**	**Differenz zu Baseline MW (SD)**		
Woche 144 – Ab Woche 48 nicht-vergleichender Behandlungszeitraum				
Veränderung des körperlichen Summenscore				
45	52,25 (5,69)	2,38 (5,12)	-	
Veränderung des psychischen Summenscore				
45	45,92 (10,14)	6,51 (11,37)	-	
Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit				
45	84,59 (15,17)	7,89 (15,61)	-	
Veränderung der körperlichen Rollenfunktion				
45	76,66 (19,30)	11,67 (19,75)	-	
Körperliche Schmerzen Veränderung				
45	77,98 (24,31)	7,47 (22,07)	-	
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung Veränderung				
45	59,12 (19,39)	8,69 (20,33)	-	

BLV			zVT	BLV vs. zVT
N[a]	**Baseline MW (SD)**	**Differenz zu Baseline MW (SD)**		
Vitalität Veränderung				
45	60,71 (19,18)	12,64 (19,65)	-	
Soziale Funktionsfähigkeit Veränderung				
45	79,08 (22,15)	10,28 (22,66)	-	
Emotionale Rollenfunktion Veränderung				
45	74,66 (24,82)	12,59 (26,92)	-	
Veränderung des psychischen Wohlbefindens				
45	66,22 (17,66)	12,89 (21,07)	-	

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

a: N beschreibt die Anzahl der Patienten mit Visite und erhobenem Wert zu Woche 144.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FAS=Full-Analysis-Set, HQLQ=Hepatitis Quality of Life Questionnaire™, KI=Konfidenzintervall, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, SD=Standardabweichung, SF=Short Form, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Behandlung mit BLV führte im Vergleich zur zVT im Mittel zu einem stärkeren Anstieg des Scores und damit zu einer verbesserten Lebensqualität in der körperlichen Rollenfunktion (LS-MWD [95%-KI]: 7,72 [0,59; 14,86) zum Ende des vergleichenden Behandlungszeitraums (Woche 48); der Unterschied ist statistisch signifikant (p=0,0340) jedoch klinisch nicht relevant (SMD [95%-KI]: 0,43 [0,03; 0,83]). In den weiteren Scores traten zu Woche 48 (Ende des vergleichenden Behandlungszeitraums) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Die jeweiligen zeitlichen Verläufe sind in Abbildung 16-Abbildung 25 dargestellt. Im weiteren Verlauf der Behandlung (nicht-vergleichender Behandlungszeitraum bis Woche 144) mit BLV stieg die mittlere Veränderung in allen Scores weiter an. In Anhang 4-G werden die Werte des HQLQ (SF-36) über den Studienverlauf bis Woche 144 deskriptiv dargestellt.

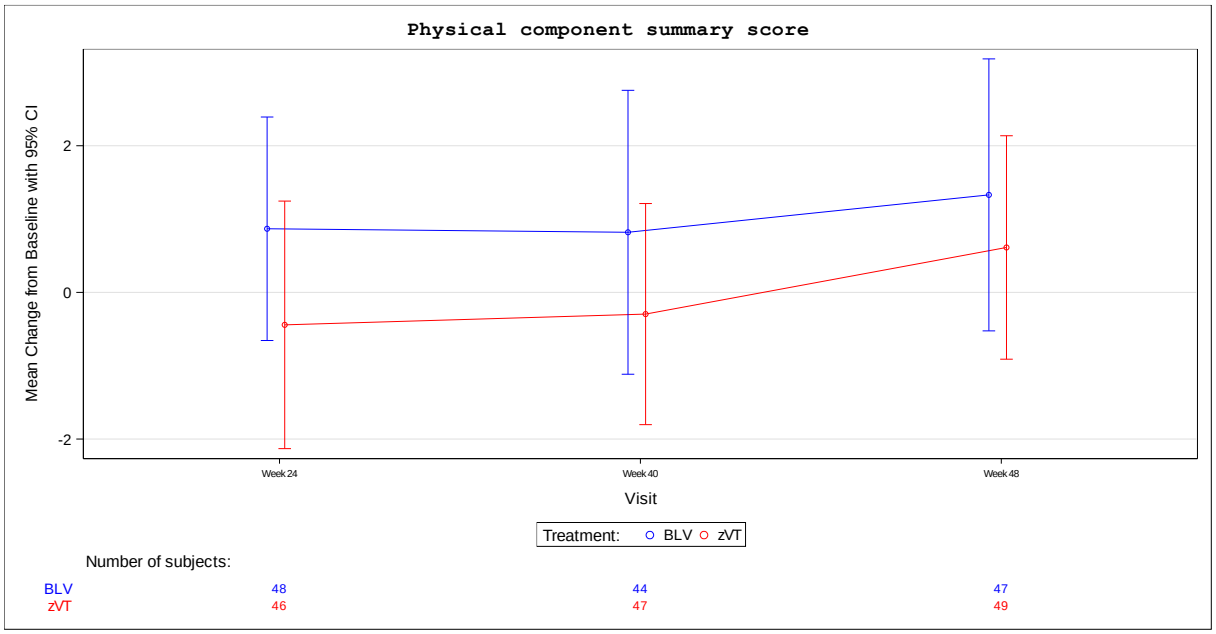

Abbildung 16: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der mittleren Veränderung des körperlichen Summenscores aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum)

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, CI=Konfidenzintervall, FAS=Full-Analysis-Set, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

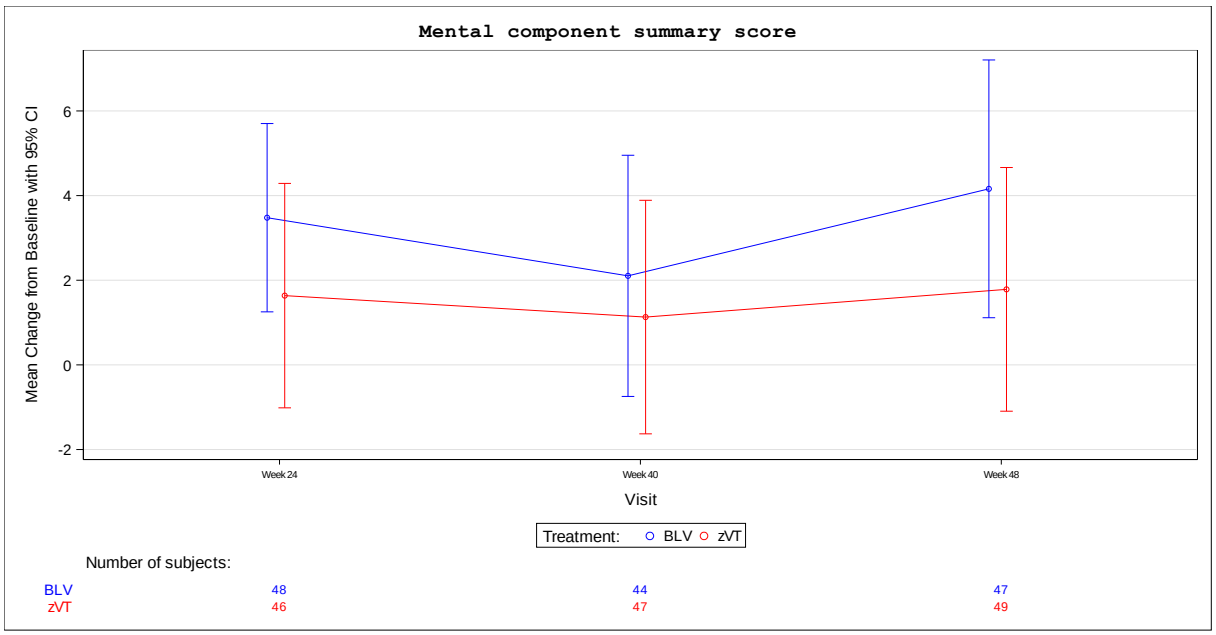

Abbildung 17: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der mittleren Veränderung des psychischen Summenscores aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum)

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, CI=Konfidenzintervall, FAS=Full-Analysis-Set, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

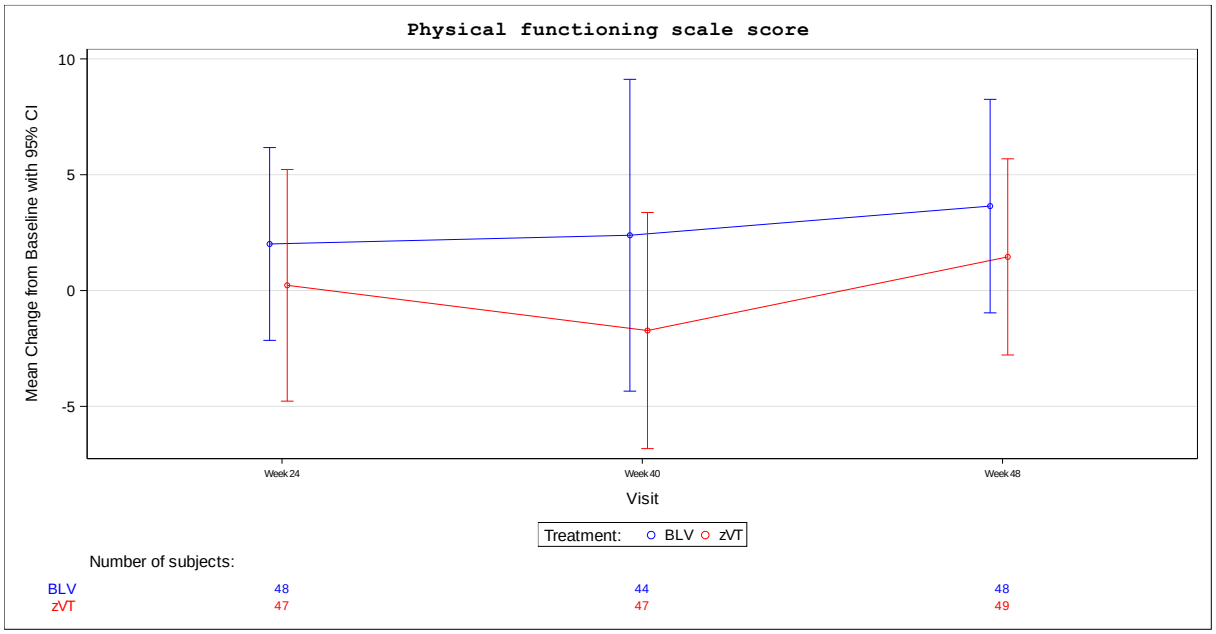

Abbildung 18: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der mittleren Veränderung des Scores körperliche Funktionsfähigkeit aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum)

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, CI=Konfidenzintervall, FAS=Full-Analysis-Set, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

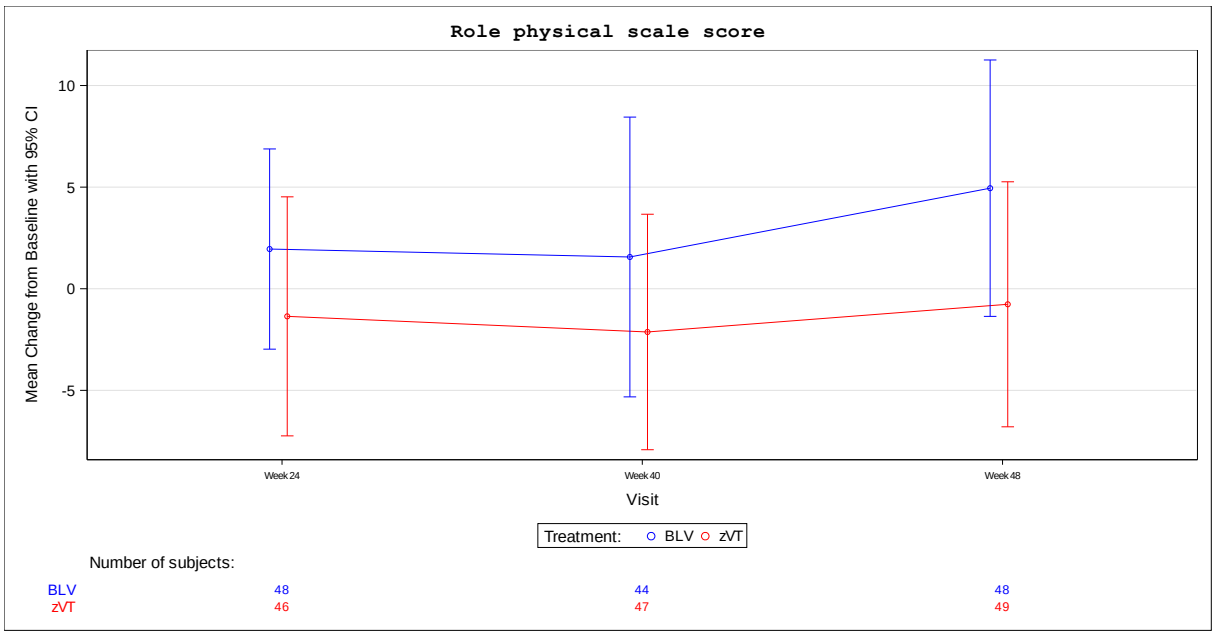

Abbildung 19: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der mittleren Veränderung des Scores körperliche Rollenfunktion aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum)

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, CI=Konfidenzintervall, FAS=Full-Analysis-Set, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

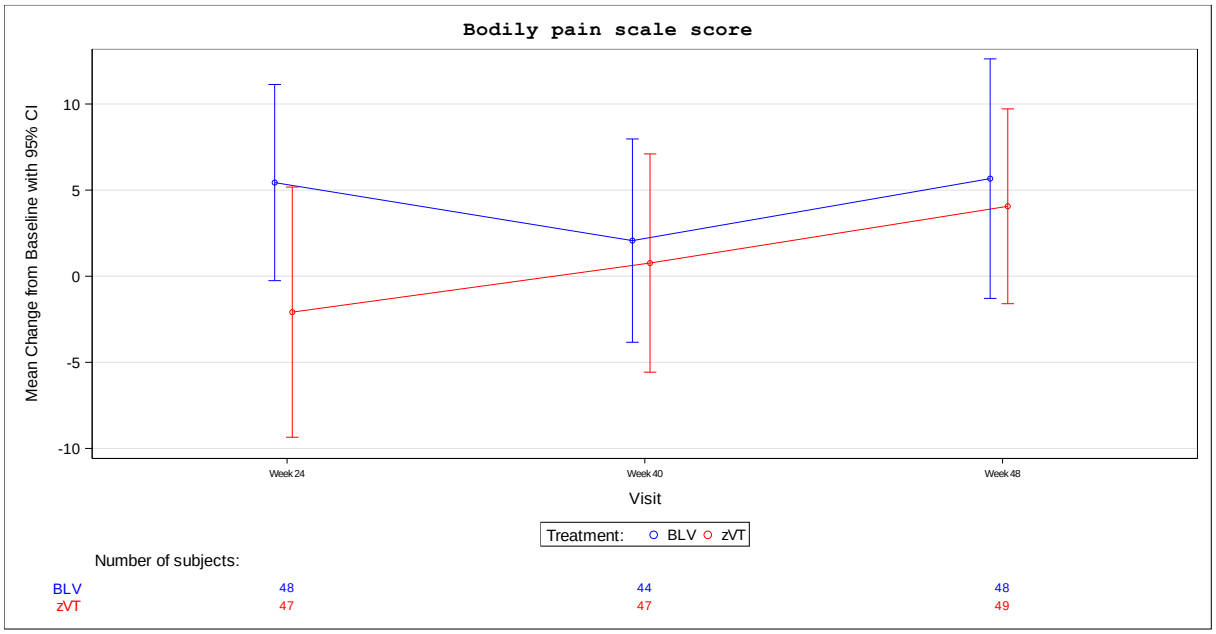

Abbildung 20: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der mittleren Veränderung des Scores körperliche Schmerzen aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum)

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, CI=Konfidenzintervall, FAS=Full-Analysis-Set, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

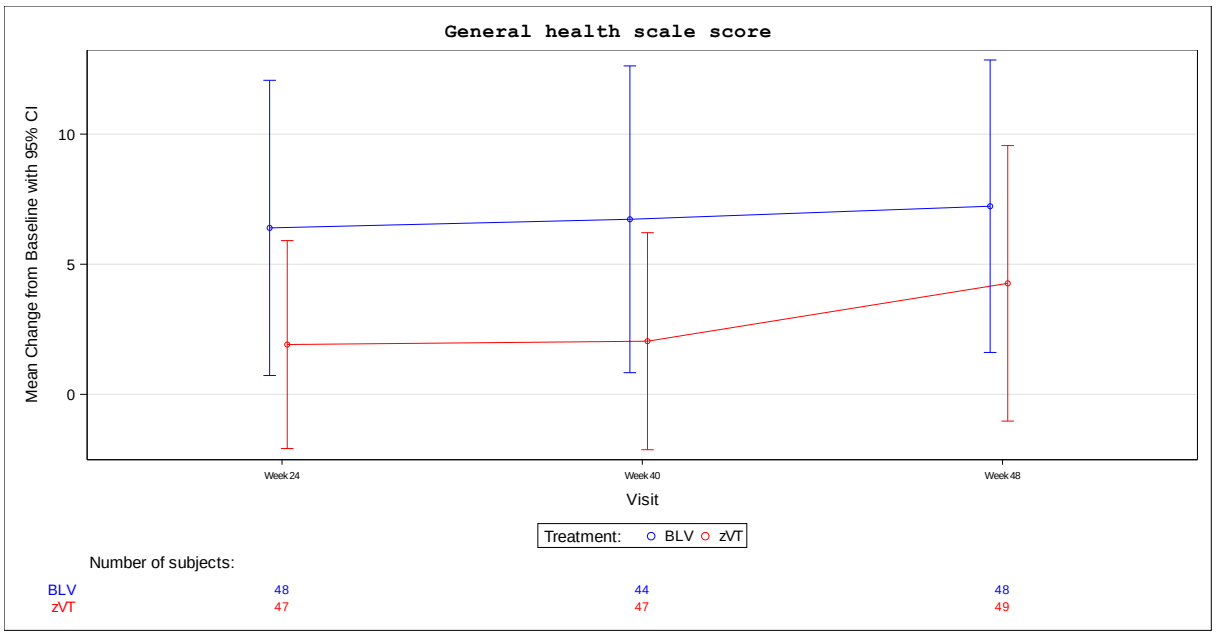

Abbildung 21: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der mittleren Veränderung des Scores allgemeine Gesundheitswahrnehmung aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum)

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, CI=Konfidenzintervall, FAS=Full-Analysis-Set, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

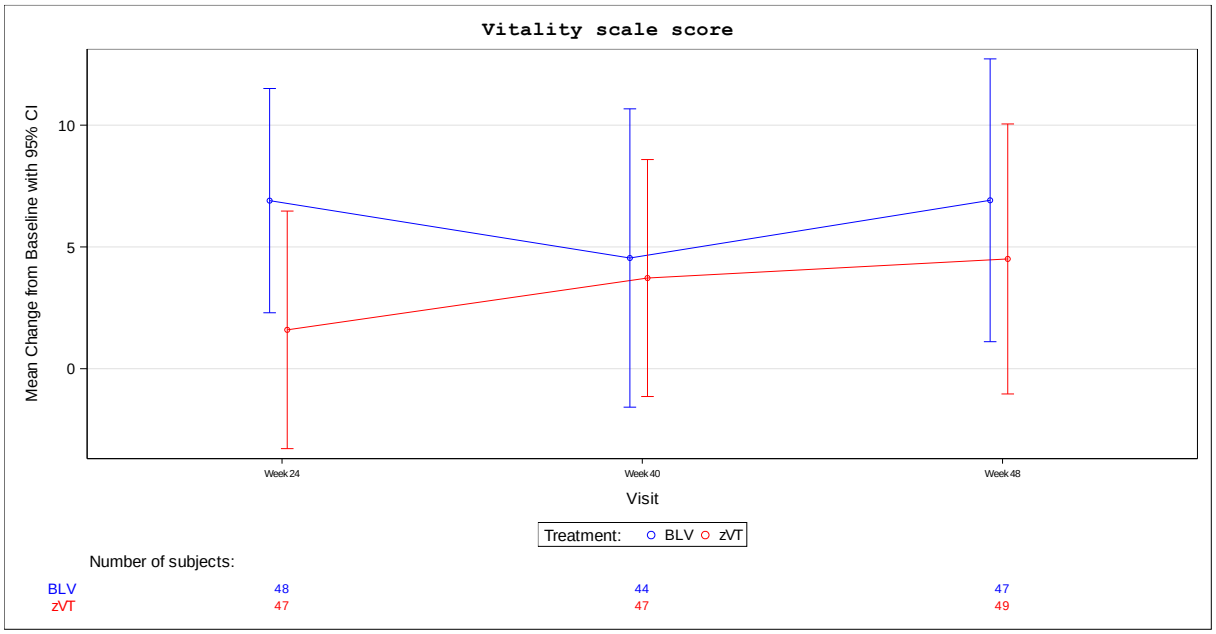

Abbildung 22: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der mittleren Veränderung des Scores Vitalität aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum)

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, CI=Konfidenzintervall, FAS=Full-Analysis-Set, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

Abbildung 23: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der mittleren Veränderung des Scores soziale Funktionsfähigkeit aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum)

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, CI=Konfidenzintervall, FAS=Full-Analysis-Set, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

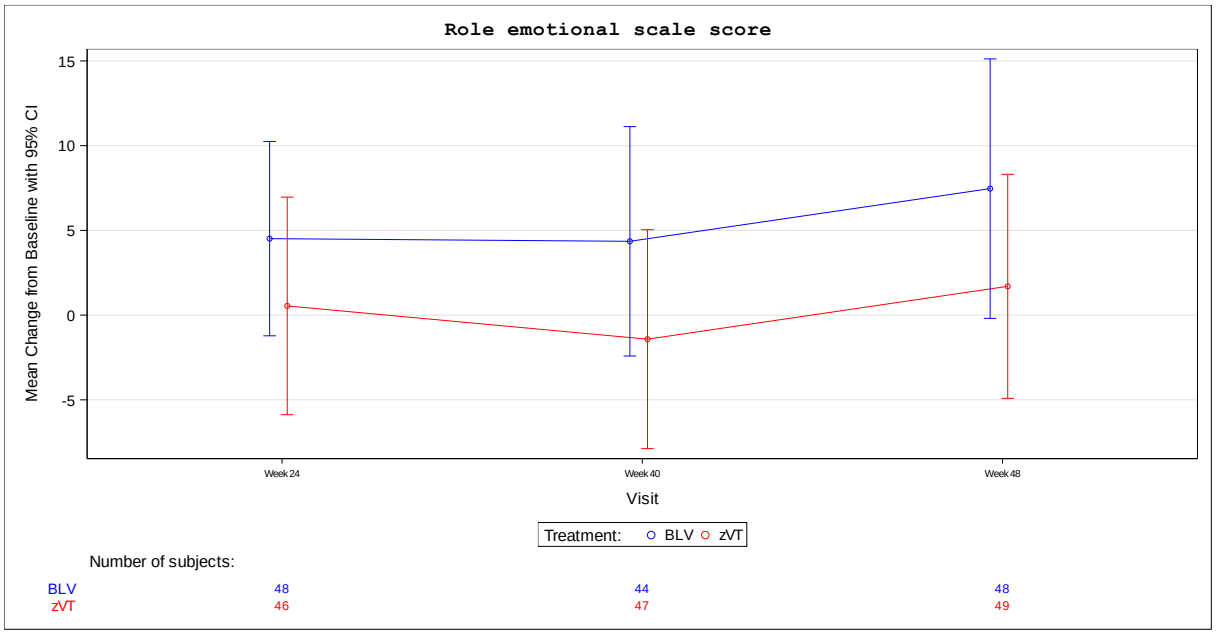

Abbildung 24: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der mittleren Veränderung des Scores emotionale Rollenfunktion aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum)

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, CI=Konfidenzintervall, FAS=Full-Analysis-Set, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

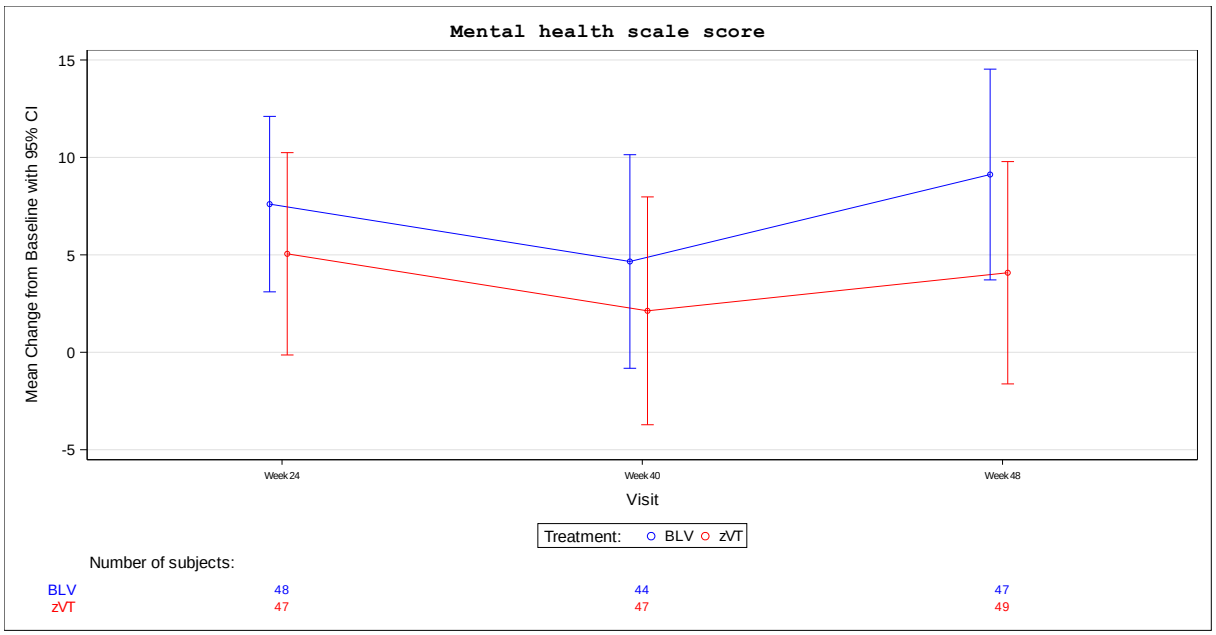

Abbildung 25: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der mittleren Veränderung des Scores psychisches Wohlbefinden aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum)

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, CI=Konfidenzintervall, FAS=Full-Analysis-Set, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

Tabelle 4-51: Ergebnisse für HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) Veränderung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)

BLV			zVT			BLV vs. zVT	
N[a]	**Baseline MW (SD)**	**Differenz zu Baseline LS-MW (SE)**	**N[a]**	**Baseline MW (SD)**	**Differenz zu Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95%-KI] p-Wert**	**SMD [95%-KI]**
Woche 48 – Vergleichender Behandlungszeitraum							
Gesundheitliche Probleme Veränderung							
49	61,12 (22,62)	16,80 (2,89)	49	58,30 (26,85)	10,70 (2,86)	6,10 [-1,92; 14,12] 0,1350	0,30 [-0,10; 0,70]
Positives Wohlbefinden Veränderung							
49	66,12 (19,16)	3,30 (2,64)	50	58,82 (22,40)	1,91 (2,59)	1,39 [-5,92; 8,70] 0,7074	0,08 [-0,32; 0,47]
Veränderung des Hepatitis-spezifischen gesundheitlichen Probleme							
49	56,02 (26,22)	21,76 (2,97)	50	52,35 (29,99)	12,67 (2,95)	9,09 [0,83; 17,35] 0,0312	0,43 [0,03; 0,83]
Hepatitis-spezifische Einschränkungen Veränderung							
49	75,78 (24,82)	10,31 (2,59)	50	70,59 (28,73)	2,71 (2,57)	7,60 [0,41; 14,79] 0,0384	0,42 [0,02; 0,81]

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

a: N beschreibt die Anzahl der Patienten, die in das MMRM eingeschlossen wurden, d. h. alle Patienten mit Baselinewerten und mindestens einer Visite nach Baseline bis Woche 48.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FAS=Full-Analysis-Set, HQLQ=Hepatitis Quality of Life Questionnaire™, KI=Konfidenzintervall, LS-MW=Kleinste-Quadrate-Mittelwert, LS-MWD=Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz, MMRM=Mixed Effect Model Repeat Measurement, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, SD=Standardabweichung, SE=Standardfehler, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) Veränderung zu Woche 144 im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)

BLV			zVT	BLV vs. zVT
N[a]	**Baseline MW (SD)**	**Differenz zu Baseline MW (SD)**		
Woche 144 – Ab Woche 48 nicht-vergleichender Behandlungszeitraum				
Gesundheitliche Probleme Veränderung				
45	61,12 (22,62)	23,00 (23,44)	-	

BLV			zVT	BLV vs. zVT
N[a]	**Baseline MW (SD)**	**Differenz zu Baseline MW (SD)**		
Positives Wohlbefinden Veränderung				
45	66,12 (19,16)	5,33 (19,78)	-	
Veränderung des Hepatitis-spezifischen gesundheitlichen Probleme				
43	56,02 (26,22)	26,74 (30,55)	-	
Hepatitis-spezifische Einschränkungen Veränderung				
45	75,78 (24,82)	14,22 (22,86)	-	

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

a: N beschreibt die Anzahl der Patienten mit Visite und erhobenem Wert zu Woche 144.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FAS=Full-Analysis-Set, HQLQ=Hepatitis Quality of Life Questionnaire™, KI=Konfidenzintervall, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, SD=Standardabweichung, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Zum Ende des vergleichenden Behandlungszeitraums (Woche 48) führte die Behandlung mit BLV im Vergleich zur zVT zu einer größeren mittleren Veränderung und damit zu einer Verbesserung der Lebensqualität im Item Veränderung des Hepatitis-spezifischen gesundheitlichen Probleme (LS-MWD [95%-KI]: 9,09 [0,83; 17,35]); der Unterschied ist statistisch signifikant (p=0,0312), jedoch klinisch nicht relevant (SMD [95%-KI]: 0,43 [0,03; 0,83]). Der zeitliche Verlauf der mittleren Veränderung hinsichtlich der Hepatitis-spezifischen gesundheitlichen Probleme ist in Abbildung 28 dargestellt.

Zudem führte die Behandlung mit BLV zu einer größeren mittleren Veränderung hinsichtlich der Hepatitis-spezifischen Einschränkungen (LS-MWD [95%-KI]: 7,60 [0,41; 14,79]); der Unterschied ist statistisch signifikant (p=0,0384), jedoch klinisch nicht relevant (SMD [95%-KI]: 0,42 [0,02; 0,81]). Der zeitliche Verlauf der mittleren Veränderung hinsichtlich der Hepatitis-spezifischen Einschränkungen ist in Abbildung 29 dargestellt. In den weiteren Scores traten zu Woche 48 (Ende des vergleichenden Behandlungszeitraums) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Die jeweiligen zeitlichen Verläufe sind in Abbildung 26 und Abbildung 28 dargestellt. Zu Woche 144 (Ende des nicht-vergleichenden Behandlungszeitraums) zeigten sich ähnliche mittlere Veränderungen der Scores wie zu Woche 48. In Anhang 4-G werden die Werte des HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) über den Studienverlauf bis Woche 144 deskriptiv dargestellt.

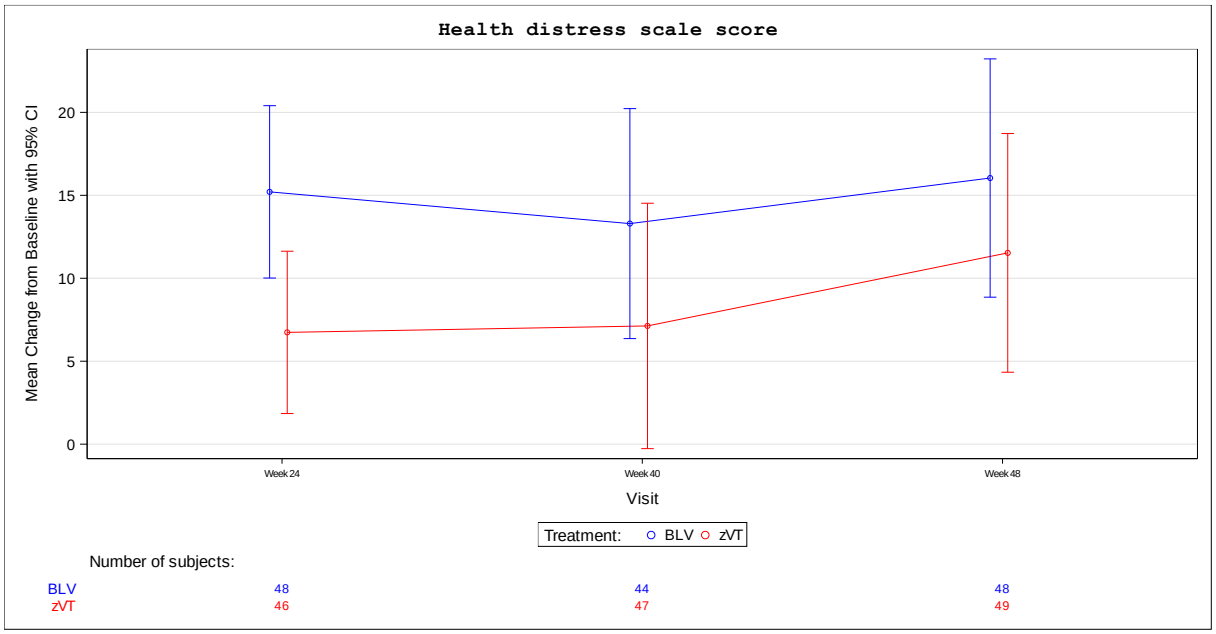

Abbildung 26: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der mittleren Veränderung des Scores gesundheitliche Probleme aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum)

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, CI=Konfidenzintervall, FAS=Full-Analysis-Set, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

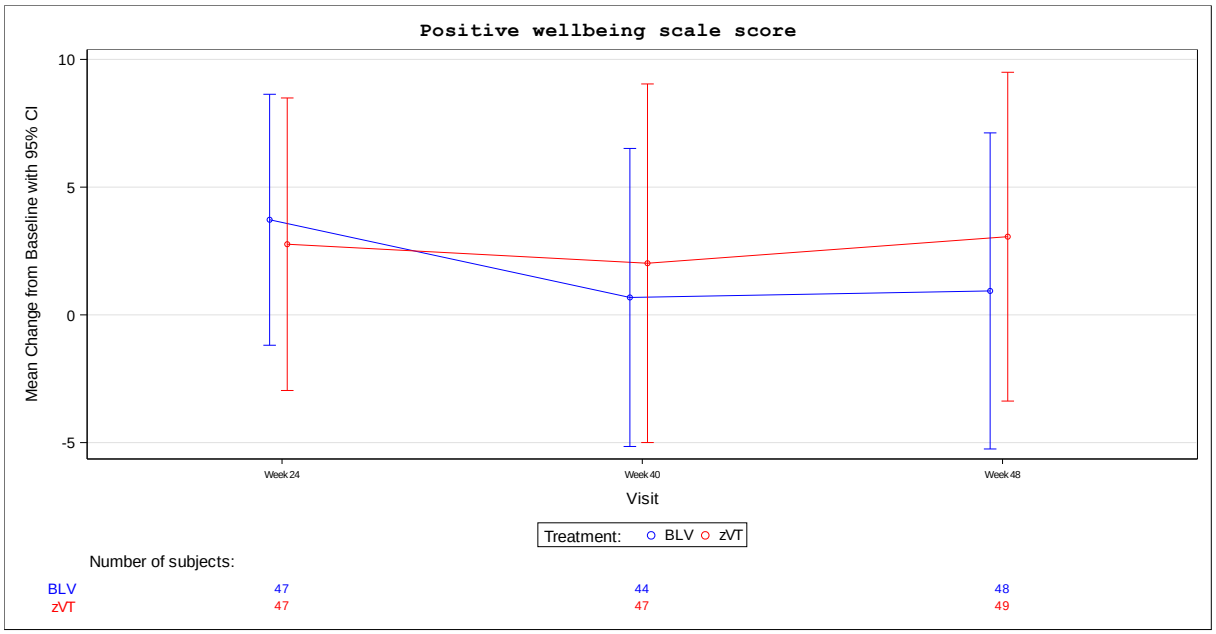

Abbildung 27: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der mittleren Veränderung des Scores positives Wohlbefinden aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum)

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, CI=Konfidenzintervall, FAS=Full-Analysis-Set, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

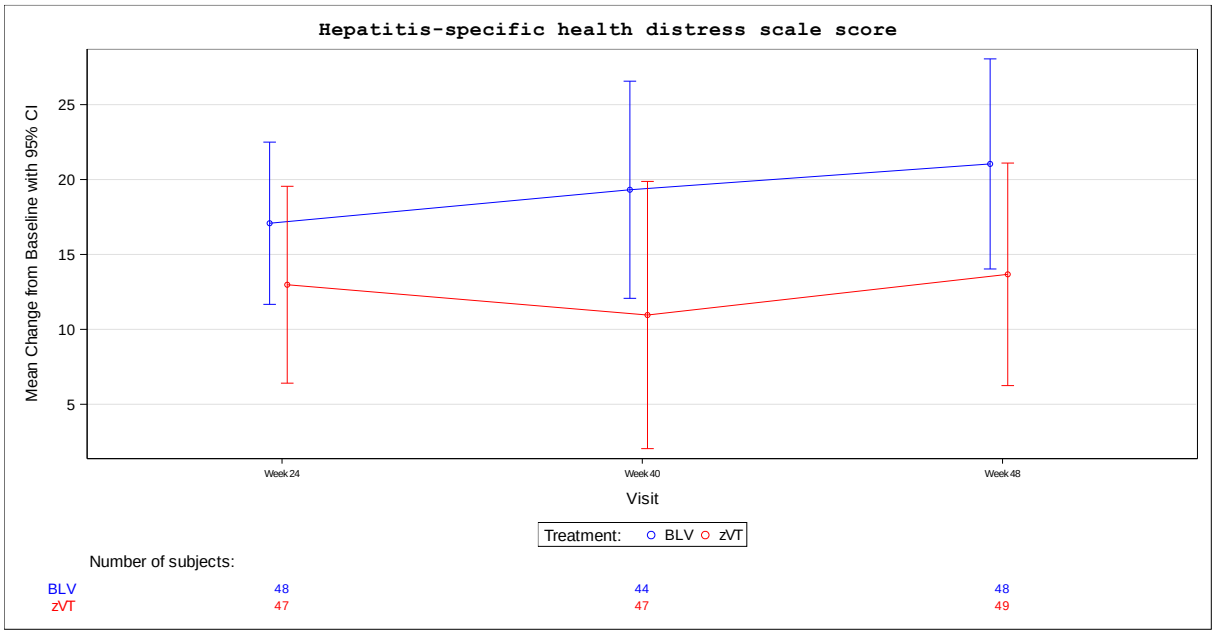

Abbildung 28: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der mittleren Veränderung des Scores Hepatitis-spezifische gesundheitliche Probleme aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum)

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, CI=Konfidenzintervall, FAS=Full-Analysis-Set, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

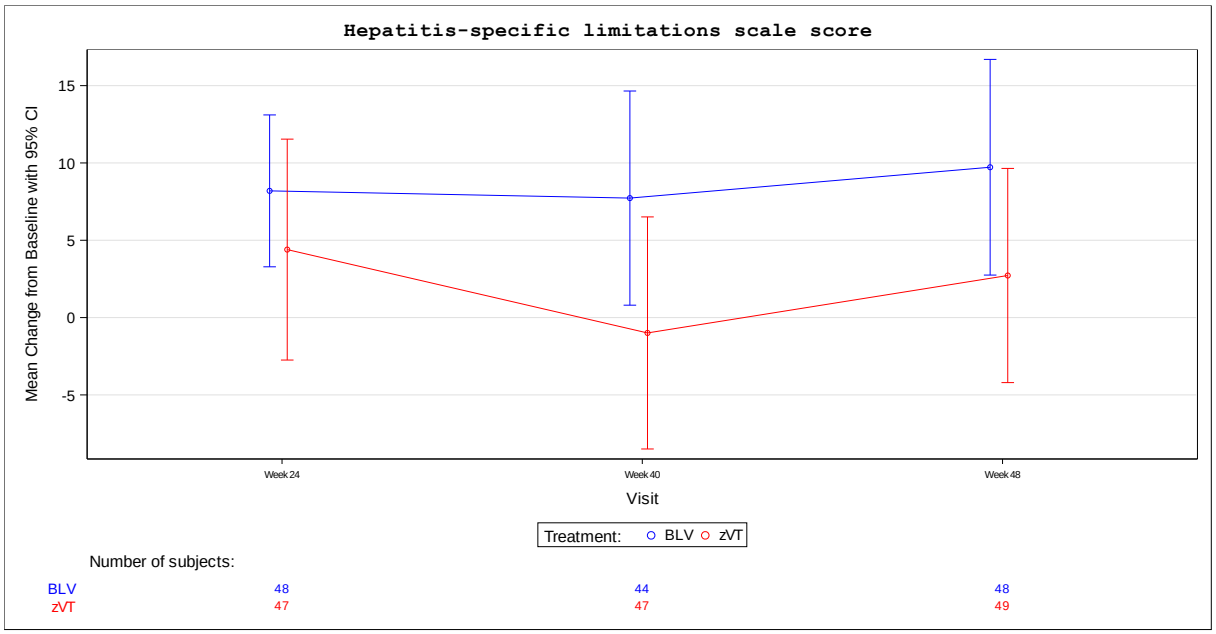

Abbildung 29: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der mittleren Veränderung des Scores Hepatitis-spezifische Einschränkungen aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS – vergleichender Behandlungszeitraum)

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, CI=Konfidenzintervall, FAS=Full-Analysis-Set, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

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 wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur die Studie MYR301 als relevante Studie im Anwendungsgebiet identifiziert wurde. Die Studie MYR202 entspricht nicht den Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2) und wird nur ergänzend dargestellt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

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 4-53: Operationalisierung von UE

Studie	Operationalisierung
MYR301	Folgende Ereignisse sind von Interesse: • SUE • Schwere UE (definiert als UE Grad ≥3) • Therapieabbrüche aufgrund von UE • UE von speziellem Interesse[a] o Leber-assoziierte klinische Ereignisse o Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerz, Empfindlichkeit, Rötung, Verhärtung, Schwellung) o Reaktionen an der Injektionsstelle (HLT) o Hepatische Ereignisse: Leber- und Gallenerkrankungen (SOC), Hepatobiliäre Untersuchungen (HLGT) o Gallensteinbedingte und gallenblasenbedingte Erkrankungen (SMQ) o Hypersensibilität (SMQ) o Erkrankungen der Geschlechtshormone: Analysen der Geschlechtshormone (HLT), Tests zur Untersuchung der Nebennierenrinde (HLT), Endokrine Funktionsstörungen der Keimdrüsen (HLGT), Erkrankungen der Nebenniere (HLGT) o Fettstoffwechselstörungen (HLGT) und Lipidanalysen (HLGT) o Knochenereignisse und Verlust von Knochendichte (MST) o Eosinophilie (PT) und Eosinophilenzahl erhöht (PT) o Vitamin D-Mangel o Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Studie	Operationalisierung
	○ Herzerkrankungen (SOC) ○ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) ○ Ausgewählte medizinische Ereignisse • UE nach SOC und PT: ○ Jegliche UE nach SOC und PT, die bei ≥10% der Patienten in einem Studienarm oder bei ≥10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind[b] ○ SUE nach SOC und PT, die bei ≥5% der Patienten in einem Studienarm oder bei ≥10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind[b] ○ Schwere UE nach SOC und PT, die bei ≥5% der Patienten in einem Studienarm oder bei ≥10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind[b] Ergänzend werden außerdem folgende Ereignisse berichtet: • Gesamtrate UE • Nicht schwere UE (definiert als UE Grad <3) • Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT • Gesamtrate UE, SUE und schwere UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse[c] Erhöhte Werte des Gesamtgallensalzgehalts und der Eosinophile werden im Zusammenhang mit verschiedenen Ereignissen von besonderem Interesse gesehen. Diese werden im Studienverlauf erfasst und die mittlere Veränderung des Gesamtgallensalzgehalts und der Eosinophile ab Baseline bis Woche 48 und deskriptiv die Werte im Verlauf bis Woche 144 in Anhang 4-G dargestellt. Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignissen bis zu Woche 48 (Ende vergleichender Behandlungszeitraum) sowie das RR, OR und RD mit zugehörigem p-Wert. Entsprechende Ergebnisse zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) für den BLV-Arm werden ergänzend dargestellt. Für die aufgeführten Analysen wurden alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (SAS), eingeschlossen.
MYR202	Folgende Ereignisse sind von Interesse: • SUE • Schwere UE (definiert als UE Grad ≥3) • Therapieabbrüche aufgrund von UE • UE von speziellem Interesse • UE nach SOC und PT[a]: ○ Jegliche UE nach SOC und PT, die bei ≥10% der Patienten in einem Studienarm oder bei ≥10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind[b] ○ SUE nach SOC und PT, die bei ≥5% der Patienten in einem Studienarm oder bei ≥10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind[b] ○ Schwere UE nach SOC und PT, die bei ≥5% der Patienten in einem Studienarm oder bei ≥10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind[b] Ergänzend werden außerdem folgende Ereignisse berichtet: • Gesamtrate UE • Nicht schwere UE (definiert als UE Grad <3) • Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT • Gesamtrate UE, SUE und schwere UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse[c]

Studie	Operationalisierung
	Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignissen bis zu Woche 24 (Ende der Behandlung mit BLV) und bis zu Woche 48 (Ende der Beobachtung), sowie das RR, OR und RD mit zugehörigem p-Wert. Für die aufgeführten Analysen wurden alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (SAS), eingeschlossen.

a: UESI werden im Studienprotokoll sowie in ergänzenden, zusätzlichen SAP zu Woche 96 und Woche 144 spezifiziert. Die Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt. Der Verlauf der Werte des Gesamtgallensalzgehalts und der Eosinophile werden ergänzend in Anhang 4-G berichtet.
b: Häufigkeitskriterien werden pro Vergleich bzw. im nicht-vergleichenden Behandlungszeitraum der MYR301 pro Behandlungsarm geprüft.
c: Bei der Auswertung wurden post hoc identifizierte Ereignisse (bestimmte PT) ausgeschlossen, die potenziell im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen. Darstellung einschließlich einer Auflistung der ausgeschlossenen Ereignisse in Anhang 4-G.

BLV=Bulevirtid, HLGT=High Level Group Term, HLT=High Level Term, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; MST=MedDRA Search Term, OR=Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAP=Statistischer Analyseplan, SAS=Safety-Analysis-Set, SMQ=Standardized MedDRA Query; SOC=Systemorganklasse, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis

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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MYR301	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
MYR202	Hoch	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch

ITT=Intention-to-Treat, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, UE=Unerwünschtes Ereignis, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da die Patienten in beiden Studien nicht verblindet waren, lässt sich eine Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt nicht ausschließen. Das ITT-Prinzip wurde jeweils adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Für Studie MYR301 wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Für Studie MYR202 liegt aufgrund der diversen Aspekte, die schon auf Studienebene zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial geführt haben, und aufgrund der fehlenden Verblindung, auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

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

Gesamtraten UE

Tabelle 4-55: Ergebnisse für UE (Gesamtraten) aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, SAS)

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Woche 48 – Vergleichender Behandlungszeitraum			
Jegliche UE (ergänzend)	41/49 (83,7)	41/51 (80,4)	1,04 [0,87; 1,25], 0,6691 1,25 [0,45; 3,49], 0,6698 0,03 [-0,12; 0,18], 0,6687
SUE	2/49 (4,1)	1/51 (2,0)	2,08 [0,19; 22,23], 0,5440 2,13 [0,19; 24,25], 0,5431 0,02 [-0,05; 0,09], 0,5363
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad <3) (ergänzend)	41/49 (83,7)	41/51 (80,4)	1,04 [0,87; 1,25], 0,6691 1,25 [0,45; 3,49], 0,6698 0,03 [-0,12; 0,18], 0,6687
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	5/49 (10,2)	4/51 (7,8)	1,30 [0,37; 4,56], 0,6811 1,34 [0,34; 5,29], 0,6808 0,02 [-0,09; 0,14], 0,6805
UE, die zum Therapieabbruch führten	0/49 (0,0)	0/51 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA
Woche 144 – Ab Woche 48 nicht-vergleichender Behandlungszeitraum			
Jegliche UE (ergänzend)	48/49 (98,0)	-	
SUE	3/49 (6,1)	-	
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad <3) (ergänzend)	48/49 (98,0)	-	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	12/49 (24,5)	-	

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
UE, die zum Therapieabbruch führten	0/49 (0,0)	-	

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA=Nicht auswertbar, NB=Nicht berechnet, OR=Odds Ratio, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAS=Safety-Analysis-Set, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie.

In der Studie MYR301 zeigten sich im vergleichenden Behandlungszeitraum zu Woche 48 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen BLV vs. zVT hinsichtlich jeglicher UE, SUE, nicht schwerer UE, schwerer UE und UE, die zum Therapieabbruch führten. Auch im weiteren Verlauf zeigten sich zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) vergleichbare Ereignisraten wie zu Woche 48.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für UE (Gesamtraten) aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR202, SAS)

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Woche 24 - Behandlungszeitraum			
Jegliche UE (ergänzend)	16/28 (57,1)	12/28 (42,9)	1,33 [0,78; 2,28], 0,2916 1,78 [0,62; 5,12], 0,2867 0,14 [-0,12; 0,40], 0,2801
SUE	0/28 (0,0)	1/28 (3,6)	0,33 [0,01; 7,85], 0,4955 0,32 [0,01; 8,24], 0,4930 -0,04 [-0,10; 0,03], 0,3085
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad <3) (ergänzend)	16/28 (57,1)	12/28 (42,9)	1,33 [0,78; 2,28], 0,2916 1,78 [0,62; 5,12], 0,2867 0,14 [-0,12; 0,40], 0,2801
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	1/28 (3,6)	1/28 (3,6)	1,00 [0,07; 15,21], 1,0000 1,00 [0,06; 16,82], 1,0000 0,00 [-0,10; 0,10], 1,0000
UE, die zum Therapieabbruch führten	0/28 (0,0)	1/28 (3,6)	0,33 [0,01; 7,85], 0,4955 0,32 [0,01; 8,24], 0,4930 -0,04 [-0,10; 0,03], 0,3085
Woche 48 – Ab Woche 24 Follow-up-Zeitraum (ohne BLV)			
Jegliche UE (ergänzend)	18/28 (64,3)	14/28 (50,0)	1,29 [0,81; 2,04], 0,2863 1,80 [0,62; 5,25], 0,2819 0,14 [-0,11; 0,40], 0,2750

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
SUE	0/28 (0,0)	1/28 (3,6)	0,33 [0,01; 7,85], 0,4955 0,32 [0,01; 8,24], 0,4930 -0,04 [-0,10; 0,03], 0,3085
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad <3) (ergänzend)	17/28 (60,7)	14/28 (50,0)	1,21 [0,75; 1,95], 0,4234 1,55 [0,54; 4,46], 0,4209 0,11 [-0,15; 0,37], 0,4173
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	3/28 (10,7)	1/28 (3,6)	3,00 [0,33; 27,12], 0,3281 3,24 [0,32; 33,22], 0,3222 0,07 [-0,06; 0,21], 0,2947
UE, die zum Therapieabbruch führten	0/28 (0,0)	1/28 (3,6)	0,33 [0,01; 7,85], 0,4955 0,32 [0,01; 8,24], 0,4930 -0,04 [-0,10; 0,03], 0,3085

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NB=Nicht berechnet, OR=Odds Ratio, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAS=Safety-Analysis-Set, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie.

In der Studie MYR202 zeigten sich zum Ende der Behandlung mit BLV zu Woche 24 keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich jeglicher UE, SUE, nicht schwerer UE, schwerer UE und UE, die zum Therapieabbruch führten.

Gesamtraten UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse

Tabelle 4-57: Ergebnisse für UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, SAS)

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Woche 48 – Vergleichender Behandlungszeitraum			
Jegliche UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	41/49 (83,7)	41/51 (80,4)	1,04 [0,87; 1,25], 0,6691 1,25 [0,45; 3,49], 0,6698 0,03 [-0,12; 0,18], 0,6687
SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	2/49 (4,1)	1/51 (2,0)	2,08 [0,19; 22,23], 0,5440 2,13 [0,19; 24,25], 0,5431 0,02 [-0,05; 0,09], 0,5363
Schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	5/49 (10,2)	4/51 (7,8)	1,30 [0,37; 4,56], 0,6811 1,34 [0,34; 5,29], 0,6808 0,02 [-0,09; 0,14], 0,6805
Woche 144 – Ab Woche 48 nicht-vergleichender Behandlungszeitraum			
Jegliche UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	48/49 (98,0)	-	

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	3/49 (6,1)	-	
Schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	12/49 (24,5)	-	

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NB=Nicht berechnet, OR=Odds Ratio, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAS=Safety-Analysis-Set, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

In der Studie MYR301 zeigten sich im vergleichenden Behandlungszeitraum zu Woche 48 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen BLV vs. zVT hinsichtlich jeglicher UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse und schwerer UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse. Auch im weiteren Verlauf zeigten sich zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) vergleichbare Ereignisraten wie zu Woche 48.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR202, SAS)

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Woche 24 - Behandlungszeitraum			
Jegliche UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	16/28 (57,1)	12/28 (42,9)	1,33 [0,78; 2,28], 0,2916 1,78 [0,62; 5,12], 0,2867 0,14 [-0,12; 0,40], 0,2801
SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	0/28 (0,0)	0/28 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA
Schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	1/28 (3,6)	0/28 (0,0)	3,00 [0,13; 70,64], 0,4955 3,11 [0,12; 79,64], 0,4930 0,04 [-0,03; 0,10], 0,3085
Woche 48 – Ab Woche 24 Follow-up-Zeitraum (ohne BLV)			
Jegliche UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	18/28 (64,3)	14/28 (50,0)	1,29 [0,81; 2,04], 0,2863 1,80 [0,62; 5,25], 0,2819 0,14 [-0,11; 0,40], 0,2750
SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	0/28 (0,0)	0/28 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	3/28 (10,7)	0/28 (0,0)	7,00 [0,38; 129,55], 0,1912 7,82 [0,39; 158,87], 0,1805 0,11 [-0,01; 0,22], 0,0668

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA=Nicht auswertbar, NB=Nicht berechnet, OR=Odds Ratio, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis, SAS=Safety-Analysis-Set, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie.

In der Studie MYR202 zeigten sich zum Ende der Behandlung mit BLV zu Woche 24 keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich jeglicher UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse und schwerer UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse.

UE von speziellem Interesse

Tabelle 4-59: Ergebnisse für UESI (jeglichen Schweregrads) aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, SAS)

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Woche 48 – Vergleichender Behandlungszeitraum			
Leber-assoziierte klinische Ereignisse	0/49 (0,0)	0/51 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA
Lokale Reaktion an der Injektionsstelle / Reaktionen an der Injektionsstelle[a]	9/49 (18,4)	0/51 (0,0)	19,76 [1,18; 330,58], 0,0379 24,16 [1,37; 427,59], 0,0298 0,18 [0,08; 0,29], 0,0009
Knochenereignisse und Verlust von Knochendichte	10/49 (20,4)	13/51 (25,5)	0,80 [0,39; 1,65], 0,5479 0,75 [0,29; 1,91], 0,5467 -0,05 [-0,22; 0,11], 0,5447
Herzerkrankungen	1/49 (2,0)	2/51 (3,9)	0,52 [0,05; 5,56], 0,5888 0,51 [0,04; 5,82], 0,5880 -0,02 [-0,09; 0,05], 0,5786
Ausgewählte medizinische Ereignisse	1/49 (2,0)	0/51 (0,0)	3,12 [0,13; 74,80], 0,4827 3,19 [0,13; 80,09], 0,4813 0,02 [-0,02; 0,06], 0,3123
Eosinophilie und Eosinophilenzahl erhöht	5/49 (10,2)	1/51 (2,0)	5,20 [0,63; 42,96], 0,1257 5,68 [0,64; 50,51], 0,1191 0,08 [-0,01; 0,18], 0,0820
Gallensteinbedingte und gallenblasenbedingte Erkrankungen	0/49 (0,0)	1/51 (2,0)	0,35 [0,01; 8,31], 0,5134 0,34 [0,01; 8,55], 0,5121 -0,02 [-0,06; 0,02], 0,3125
Hepatische Ereignisse	7/49 (14,3)	5/51 (9,8)	1,46 [0,50; 4,28], 0,4939 1,53 [0,45; 5,20], 0,4928 0,04 [-0,08; 0,17], 0,4909
Hypersensibilität	3/49 (6,1)	0/51 (0,0)	7,28 [0,39; 137,38], 0,1854 7,75 [0,39; 154,11], 0,1794 0,06 [-0,01; 0,13], 0,0738
Fettstoffwechselstörungen	1/49 (2,0)	0/51 (0,0)	3,12 [0,13; 74,80], 0,4827 3,19 [0,13; 80,09], 0,4813 0,02 [-0,02; 0,06], 0,3123
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4/49 (8,2)	3/51 (5,9)	1,39 [0,33; 5,88], 0,6566 1,42 [0,30; 6,71], 0,6563 0,02 [-0,08; 0,12], 0,6556
Erkrankungen der Geschlechtshormone	0/49 (0,0)	0/51 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	9/49 (18,4)	1/51 (2,0)	9,37 [1,23; 71,21], 0,0306 11,25 [1,37; 92,55], 0,0244 0,16 [0,05; 0,28], 0,0051

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Vitamin D-Mangel	7/49 (14,3)	13/51 (25,5)	0,56 [0,24; 1,29], 0,1720 0,49 [0,18; 1,35], 0,1663 -0,11 [-0,27; 0,04], 0,1555
Woche 144 – Ab Woche 48 nicht-vergleichender Behandlungszeitraum			
Leber-assoziierte klinische Ereignisse	0/49 (0,0)	-	
Lokale Reaktion an der Injektionsstelle / Reaktionen an der Injektionsstelle[a]	10/49 (20,4)	-	
Knochenereignisse und Verlust von Knochendichte	22/49 (44,9)	-	
Herzerkrankungen	6/49 (12,2)	-	
Ausgewählte medizinische Ereignisse	1/49 (2,0)	-	
Eosinophilie und Eosinophilenzahl erhöht	5/49 (10,2)	-	
Gallensteinbedingte und gallenblasenbedingte Erkrankungen	0/49 (0,0)	-	
Hepatische Ereignisse	14/49 (28,6)	-	
Hypersensibilität	5/49 (10,2)	-	
Fettstoffwechselstörungen	1/49 (2,0)	-	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5/49 (10,2)	-	
Erkrankungen der Geschlechtshormone	0/49 (0,0)	-	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	13/49 (26,5)	-	
Vitamin D-Mangel	22/49 (44,9)	-	

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt. a: Ereignisse von speziellem Interesse bezüglich Reaktionen an der Injektionsstelle bzw. lokale Reaktionen an der Injektionsstelle werden im Studienprotokoll sowie im ergänzenden SAP zu Woche 144 auf Basis sich überschneidender Spezifizierungen anhand von Schmerz, Empfindlichkeit, Rötung, Verhärtung, Schwellung bzw. dem HLT anhand von MedDRA Terms festgelegt. Im Ergebnis handelt es sich um die identischen Patienten mit Ereignis und werden daher gemeinsam berichtet. BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, =High Level Term, KI=Konfidenzintervall, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NB=Nicht berechnet, OR=Odds Ratio, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAP=Statistischer Analyseplan, SAS=Safety-Analysis-Set, UE=Unerwünschtes Ereignis, UESI=Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie			

In Studie MYR301 trat innerhalb der ersten 48 Wochen (vergleichender Behandlungszeitraum) bei neun Patienten unter BLV eine lokale Reaktion an der Injektionsstelle auf. Der Unterschied ist formal statistisch signifikant zuungunsten von BLV (RR [95%-KI]: 19,76 [1,18; 330,58], p=0,0379), allerdings basiert dieses Ergebnis auf der Tatsache, dass BLV in Form einer subkutanen Injektion appliziert werden muss, während unter zVT keine Injektionen vorgenommen wurden. Das Ergebnis ist entsprechend Applikationsform-immanent, nicht Substanz-assoziiert und somit erwartbar. Im weiteren Verlauf der Behandlung trat zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) nur ein weiteres Ereignis auf. Bei Injektionen muss per se und unabhängig von der applizierten Substanz mit dem Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle gerechnet werden. Keine der aufgetretenen Reaktionen an der Injektionsstelle war schwer oder schwerwiegend, oder hat zum Abbruch der Therapie geführt.

Bei neun BLV-Patienten trat ein Ereignis der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes auf, unter zVT hatte ein Patient ein Ereignis. Der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von BLV (RR [95%-KI]: 9,37 [1,23; 71,21], p=0,0306). Der Behandlungsunterschied in der SOC wird fast ausschließlich von dem Unterschied hinsichtlich des PT Pruritus getrieben, der zwar nicht statistisch signifikant, jedoch ein bekanntes Symptom ist. Keines dieser Ereignisse wurde als schwer oder schwerwiegend eingestuft oder hat zum Abbruch der Behandlung geführt. Im weiteren Verlauf bis Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) wurde bei vier weiteren Patienten ein Ereignis der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes beobachtet.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für UESI (SUE) aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, SAS)

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Woche 48 – Vergleichender Behandlungszeitraum			
SUE Leber-assoziierte klinische Ereignisse	0/49 (0,0)	0/51 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA
SUE Lokale Reaktion an der Injektionsstelle / Reaktionen an der Injektionsstelle[a]	0/49 (0,0)	0/51 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA
SUE Knochenereignisse und Verlust von Knochendichte	1/49 (2,0)	0/51 (0,0)	3,12 [0,13; 74,80], 0,4827 3,19 [0,13; 80,09], 0,4813 0,02 [-0,02; 0,06], 0,3123
SUE Herzerkrankungen	0/49 (0,0)	0/51 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA
SUE Ausgewählte medizinische Ereignisse	0/49 (0,0)	0/51 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA
SUE Eosinophilie und Eosinophilenzahl erhöht	0/49 (0,0)	0/51 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA
SUE Gallensteinbedingte und gallenblasenbedingte Erkrankungen	0/49 (0,0)	1/51 (2,0)	0,35 [0,01; 8,31], 0,5134 0,34 [0,01; 8,55], 0,5121 -0,02 [-0,06; 0,02], 0,3125
SUE Hepatische Ereignisse	0/49 (0,0)	0/51 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA
SUE Hypersensibilität	0/49 (0,0)	0/51 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA
SUE Fettstoffwechselstörungen	0/49 (0,0)	0/51 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA
SUE Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0/49 (0,0)	0/51 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA
SUE Erkrankungen der Geschlechtshormone	0/49 (0,0)	0/51 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA
SUE Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0/49 (0,0)	0/51 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA
SUE Vitamin D-Mangel	0/49 (0,0)	0/51 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Woche 144 – Ab Woche 48 nicht-vergleichender Behandlungszeitraum			
SUE Leber-assoziierte klinische Ereignisse	0/49 (0,0)	-	
SUE Lokale Reaktion an der Injektionsstelle / Reaktionen an der Injektionsstelle[a]	0/49 (0,0)	-	
SUE Knochenereignisse und Verlust von Knochendichte	1/49 (2,0)	-	
SUE Herzerkrankungen	0/49 (0,0)	-	
SUE Ausgewählte medizinische Ereignisse	0/49 (0,0)	-	
SUE Eosinophilie und Eosinophilenzahl erhöht	0/49 (0,0)	-	
SUE Gallensteinbedingte und gallenblasenbedingte Erkrankungen	0/49 (0,0)	-	
SUE Hepatische Ereignisse	0/49 (0,0)	-	
SUE Hypersensibilität	0/49 (0,0)	-	
SUE Fettstoffwechselstörungen	0/49 (0,0)	-	
SUE Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0/49 (0,0)	-	
SUE Erkrankungen der Geschlechtshormone	0/49 (0,0)	-	
SUE Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0/49 (0,0)	-	
SUE Vitamin D-Mangel	0/49 (0,0)	-	

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

a: Ereignisse von speziellem Interesse bezüglich Reaktionen an der Injektionsstelle bzw. lokale Reaktionen an der Injektionsstelle werden im Studienprotokoll sowie im ergänzenden SAP zu Woche 144 auf Basis sich überschneidender Spezifizierungen anhand von Schmerz, Empfindlichkeit, Rötung, Verhärtung, Schwellung bzw. dem HLGT anhand von MedDRA Terms festgelegt. Im Ergebnis handelt es sich um die identischen Patienten mit Ereignis und werden daher gemeinsam berichtet.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NB=Nicht berechnet, OR=Odds Ratio, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAP=Statistischer Analyseplan, SAS=Safety-Analysis-Set, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UESI=Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

In der Studie MYR301 trat innerhalb der ersten 48 Wochen (vergleichender Behandlungszeitraum) bei einem BLV-Patienten ein SUE Knochenereignissen und Verlust von

Knochendichte auf. Im weiteren Verlauf (Woche 144 – Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) trat in der SUE Knochenereignissen und Verlust von Knochendichte kein weiteres Ereignis auf.

Ein SUE Gallensteinbedingte und gallenblasenbedingte Erkrankungen trat bei einem zVT-Patienten innerhalb der ersten 48 Wochen (Ende vergleichender Behandlungszeitraum) auf.

Es traten keine weiteren schwerwiegenden Ereignisse auf, die den UESI zugeordnet wurden.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für UESI (Schwere UE [CTCAE-Grad ≥3]) aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, SAS)

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
Woche 48 – Vergleichender Behandlungszeitraum			
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Leber-assoziierte klinische Ereignisse	0/49 (0,0)	0/51 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Lokale Reaktion an der Injektionsstelle / Reaktionen an der Injektionsstelle[a]	0/49 (0,0)	0/51 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Knochenereignisse und Verlust von Knochendichte	2/49 (4,1)	0/51 (0,0)	5,20 [0,26; 105,65], 0,2833 5,42 [0,25; 115,83], 0,2793 0,04 [-0,01; 0,10], 0,1487
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Herzerkrankungen	0/49 (0,0)	0/51 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Ausgewählte medizinische Ereignisse	0/49 (0,0)	0/51 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Eosinophilie und Eosinophilenzahl erhöht	0/49 (0,0)	0/51 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Gallensteinbedingte und gallenblasenbedingte Erkrankungen	0/49 (0,0)	0/51 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Hepatische Ereignisse	0/49 (0,0)	0/51 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Hypersensibilität	0/49 (0,0)	0/51 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Fettstoffwechselstörungen	0/49 (0,0)	0/51 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0/49 (0,0)	0/51 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Erkrankungen der Geschlechtshormone	0/49 (0,0)	0/51 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0/49 (0,0)	0/51 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Vitamin D-Mangel	0/49 (0,0)	0/51 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA
Woche 144 – Ab Woche 48 nicht-vergleichender Behandlungszeitraum			
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Leber-assoziierte klinische Ereignisse	0/49 (0,0)	-	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Lokale Reaktion an der Injektionsstelle / Reaktionen an der Injektionsstelle[a]	0/49 (0,0)	-	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Knochenereignisse und Verlust von Knochendichte	2/49 (4,1)	-	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Herzerkrankungen	0/49 (0,0)	-	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Ausgewählte medizinische Ereignisse	0/49 (0,0)	-	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Eosinophilie und Eosinophilenzahl erhöht	0/49 (0,0)	-	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Gallensteinbedingte und gallenblasenbedingte Erkrankungen	0/49 (0,0)	-	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Hepatische Ereignisse	0/49 (0,0)	-	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Hypersensibilität	0/49 (0,0)	-	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Fettstoffwechselstörungen	0/49 (0,0)	-	

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0/49 (0,0)	-	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Erkrankungen der Geschlechtshormone	0/49 (0,0)	-	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0/49 (0,0)	-	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Vitamin D-Mangel	0/49 (0,0)	-	

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

a: Ereignisse von speziellem Interesse bezüglich Reaktionen an der Injektionsstelle bzw. lokale Reaktionen an der Injektionsstelle werden im Studienprotokoll sowie im ergänzenden SAP zu Woche 144 auf Basis sich überschneidender Spezifizierungen anhand von Schmerz, Empfindlichkeit, Rötung, Verhärtung, Schwellung bzw. dem HLGT anhand von MedDRA Terms festgelegt. Im Ergebnis handelt es sich um die identischen Patienten mit Ereignis und werden daher gemeinsam berichtet.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NB=Nicht berechnet, OR=Odds Ratio RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAP=Statistischer Analyseplan, SAS=Safety-Analysis-Set, UE=Unerwünschtes Ereignis, UESI=Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie.

In der Studie MYR301 kam es innerhalb der ersten 48 Wochen (vergleichender Behandlungszeitraum) bei zwei Patienten zu einem schweren UE bei dem UESI Knochenereignisse und Verlust von Knochendichte. Im weiteren Verlauf (Woche 144 – Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) trat kein weiteres Ereignis auf.

Es traten keine weiteren schweren UESI auf.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für UESI aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR202, SAS)

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Woche 24 - Behandlungszeitraum			
Leber-assoziierte klinische Ereignisse	0/28 (0,0)	1/28 (3,6)	0,33 [0,01; 7,85], 0,4955 0,32 [0,01; 8,24], 0,4930 -0,04 [-0,10; 0,03], 0,3085
Lokale Reaktion an der Injektionsstelle	2/28 (7,1)	0/28 (0,0)	5,00 [0,25; 99,67], 0,2918 5,38 [0,25; 117,25], 0,2847 0,07 [-0,02; 0,17], 0,1422
SUE Leber-assoziierte klinische Ereignisse	0/28 (0,0)	1/28 (3,6)	0,33 [0,01; 7,85], 0,4955 0,32 [0,01; 8,24], 0,4930 -0,04 [-0,10; 0,03], 0,3085

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
SUE Lokale Reaktion an der Injektionsstelle	0/28 (0,0)	0/28 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Leber-assoziierte klinische Ereignisse	0/28 (0,0)	1/28 (3,6)	0,33 [0,01; 7,85], 0,4955 0,32 [0,01; 8,24], 0,4930 -0,04 [-0,10; 0,03], 0,3085
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Lokale Reaktion an der Injektionsstelle	0/28 (0,0)	0/28 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA
Woche 48 – Ab Woche 24 Follow-up-Zeitraum (ohne BLV)			
Leber-assoziierte klinische Ereignisse	0/28 (0,0)	1/28 (3,6)	0,33 [0,01; 7,85], 0,4955 0,32 [0,01; 8,24], 0,4930 -0,04 [-0,10; 0,03], 0,3085
Lokale Reaktion an der Injektionsstelle	2/28 (7,1)	0/28 (0,0)	5,00 [0,25; 99,67], 0,2918 5,38 [0,25; 117,25], 0,2847 0,07 [-0,02; 0,17], 0,1422
SUE Leber-assoziierte klinische Ereignisse	0/28 (0,0)	1/28 (3,6)	0,33 [0,01; 7,85], 0,4955 0,32 [0,01; 8,24], 0,4930 -0,04 [-0,10; 0,03], 0,3085
SUE Lokale Reaktion an der Injektionsstelle	0/28 (0,0)	0/28 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Leber-assoziierte klinische Ereignisse	0/28 (0,0)	1/28 (3,6)	0,33 [0,01; 7,85], 0,4955 0,32 [0,01; 8,24], 0,4930 -0,04 [-0,10; 0,03], 0,3085
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Lokale Reaktion an der Injektionsstelle	0/28 (0,0)	0/28 (0,0)	NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA NA [NA; NA], NA

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA=Nicht auswertbar, NB=Nicht berechnet, OR=Odds Ratio, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAS=Safety-Analysis-Set, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis, UESI=Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

In der Studie MYR202 traten zum Ende der Behandlung mit BLV zu Woche 24 keine statistisch signifikanten Unterschiede in den UESI zwischen den Behandlungsarmen auf.

UE nach SOC und PT

Tabelle 4-63: Ergebnisse für jegliche UE (ergänzend) nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, SAS)

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Woche 48 – Vergleichender Behandlungszeitraum			
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	18/49 (36,7)	16/51 (31,4)	1,17 [0,68; 2,02], 0,5722 1,27 [0,55; 2,91], 0,5718 0,05 [-0,13; 0,24], 0,5712
PT Leukopenie	7/49 (14,3)	10/51 (19,6)	0,73 [0,30; 1,76], 0,4820 0,68 [0,24; 1,97], 0,4803 -0,05 [-0,20; 0,09], 0,4766
PT Thrombozytopenie	5/49 (10,2)	8/51 (15,7)	0,65 [0,23; 1,85], 0,4205 0,61 [0,19; 2,02], 0,4183 -0,05 [-0,19; 0,08], 0,4119
PT Eosinophilie	5/49 (10,2)	0/51 (0,0)	11,44 [0,65; 201,55], 0,0959 12,73 [0,68; 236,68], 0,0880 0,10 [0,02; 0,19], 0,0183
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8/49 (16,3)	4/51 (7,8)	2,08 [0,67; 6,47], 0,2053 2,29 [0,64; 8,17], 0,2008 0,08 [-0,04; 0,21], 0,1908
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15/49 (30,6)	2/51 (3,9)	7,81 [1,88; 32,37], 0,0046 10,81 [2,32; 50,36], 0,0024 0,27 [0,13; 0,41], 0,0002
PT Fatigue	5/49 (10,2)	1/51 (2,0)	5,20 [0,63; 42,96], 0,1257 5,68 [0,64; 50,51], 0,1191 0,08 [-0,01; 0,18], 0,0820
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11/49 (22,4)	14/51 (27,5)	0,82 [0,41; 1,62], 0,5652 0,77 [0,31; 1,90], 0,5641 -0,05 [-0,22; 0,12], 0,5624
SOC Untersuchungen	11/49 (22,4)	9/51 (17,6)	1,27 [0,58; 2,80], 0,5499 1,35 [0,50; 3,61], 0,5492 0,05 [-0,11; 0,20], 0,5484
SOC Erkrankungen des Nervensystems	11/49 (22,4)	0/51 (0,0)	23,92 [1,45; 395,20], 0,0265 30,77 [1,76; 538,33], 0,0190 0,22 [0,11; 0,34], 0,0002
PT Kopfschmerzen	9/49 (18,4)	0/51 (0,0)	19,76 [1,18; 330,58], 0,0379 24,16 [1,37; 427,59], 0,0298 0,18 [0,08; 0,29], 0,0009
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	9/49 (18,4)	1/51 (2,0)	9,37 [1,23; 71,21], 0,0306 11,25 [1,37; 92,55], 0,0244 0,16 [0,05; 0,28], 0,0051
PT Pruritus	6/49 (12,2)	0/51 (0,0)	13,52 [0,78; 233,76], 0,0733 15,39 [0,84; 281,01], 0,0651 0,12 [0,03; 0,21], 0,0089

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9/49 (18,4)	14/51 (27,5)	0,67 [0,32; 1,40], 0,2872 0,59 [0,23; 1,54], 0,2832 -0,09 [-0,25; 0,07], 0,2764
PT Vitamin D-Mangel	7/49 (14,3)	13/51 (25,5)	0,56 [0,24; 1,29], 0,1720 0,49 [0,18; 1,35], 0,1663 -0,11 [-0,27; 0,04], 0,1555
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	7/49 (14,3)	2/51 (3,9)	3,64 [0,80; 16,69], 0,0959 4,08 [0,80; 20,73], 0,0896 0,10 [-0,01; 0,22], 0,0685
Woche 144 – Ab Woche 48 nicht-vergleichender Behandlungszeitraum			
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	21/49 (42,9)	-	
PT Leukopenie	10/49 (20,4)	-	
PT Thrombozytopenie	10/49 (20,4)	-	
PT Eosinophilie	5/49 (10,2)	-	
PT Lymphopenie	8/49 (16,3)	-	
PT Neutropenie	8/49 (16,3)	-	
PT Anämie	5/49 (10,2)	-	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15/49 (30,6)	-	
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17/49 (34,7)	-	
PT Fatigue	7/49 (14,3)	-	
SOC Untersuchungen	23/49 (46,9)	-	
PT Alaninaminotransferase erhöht	5/49 (10,2)	-	
SOC Erkrankungen des Nervensystems	13/49 (26,5)	-	
PT Kopfschmerzen	10/49 (20,4)	-	
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5/49 (10,2)	-	

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5/49 (10,2)	-	
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	13/49 (26,5)	-	
PT Pruritus	6/49 (12,2)	-	
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	23/49 (46,9)	-	
PT Vitamin D-Mangel	22/49 (44,9)	-	
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	14/49 (28,6)	-	
PT Arthralgie	7/49 (14,3)	-	
Herzerkrankungen	6/49 (12,2)	-	
Leber- und Gallenerkrankungen	7/49 (14,3)	-	
Infektionen und parasitärer Erkrankungen	14/49 (28,6)	-	
PT COVID-19	5/49 (10,2)	-	
PT Nasopharyngitis	5/49 (10,2)	-	
Gefäßerkrankungen	5/49 (10,2)	-	

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NB=Nicht berechnet, OR=Odds Ratio, PT=Preferred Term, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAS=Safety-Analysis-Set, SOC=Systemorganklasse, UE=Unerwünschtes Ereignis, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

In Studie MYR301 traten im vergleichenden Behandlungszeitraum (zu Woche 48) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (RR [95%-KI]: 7,81 [1,88; 32,37], p=0,0046), der SOC Erkrankungen des Nervensystems (RR [95%-KI]: 23,92 [1,45; 395,20], p=0,0265), dem PT Kopfschmerzen (RR [95%-KI]: 19,76 [1,18; 330,58], p=0,0379) und der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (RR [95%-KI]: 9,37 [1,23; 71,21], p=0,0306) statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von BLV auf.

In der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort trat unter Behandlung mit BLV im vergleichenden Behandlungszeitraum bis Woche 48 bei 15 Patienten

ein Ereignis auf. Im weiteren Verlauf der Behandlung (zu Woche 144 – Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) kamen zwei weitere Patienten mit einem Ereignis hinzu. Im zVT-Arm trat bis Woche 48 (Ende vergleichender Behandlungszeitraum) bei zwei Patienten ein Ereignis auf. Es handelte es sich dabei am häufigsten um Ereignisse des PT Fatigue mit fünf bzw. einem Patienten mit einem Ereignis, der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Die weiteren Ereignisse der SOC ergeben sich aus wenigen Ereignissen verschiedener PT, welche primär die Injektionsstelle betreffen, wie beispielsweise Jucken, Ausschlag, Schmerzen oder allgemein Reaktion an der Injektionsstelle, und aufgrund der geringen Häufigkeit des Auftretens der einzelnen PT nicht gesondert berichtet werden.

In der SOC Erkrankungen des Nervensystems trat unter Behandlung mit BLV bis Woche 48 (Ende vergleichender Behandlungszeitraum) bei elf Patienten ein Ereignis auf, wobei dieser Effekt insbesondere durch die Ereignisse zum PT Kopfschmerzen getrieben wurde, die bei neun Patienten auftraten. Im weiteren Verlauf der Behandlung kamen zwei weitere Patienten mit einem Ereignis der SOC hinzu, einer davon für den PT Kopfschmerzen. Bei keinem Patienten unter zVT traten Ereignisse in der SOC Erkrankungen des Nervensystems oder des PT Kopfschmerzen auf. Die beobachteten Effekte der Ereignisse zum PT Kopfschmerzen wurden in einer separaten Analyse näher betrachtet und bezüglich des Zeitpunkts des Auftretens genauer untersucht. Im Median traten Kopfschmerzen noch vor Woche 14 auf und dauerten im Median lediglich weniger als einen Tag an (maximal 2,9 Wochen). Es handelt sich hierbei also um milde, transiente und – sofern überhaupt notwendig – gut behandelbare Ereignisse.

In der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes trat unter Behandlung mit BLV bei neun Patienten ein Ereignis auf. Die Ereignisse dieser SOC sind als UESI umfassend betrachtet und berichtet.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für jegliche UE (ergänzend) nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR202, SAS)

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Woche 24 - Behandlungszeitraum			
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5/28 (17,9)	4/28 (14,3)	1,25 [0,37; 4,17], 0,7169 1,30 [0,31; 5,47], 0,7164 0,04 [-0,16; 0,23], 0,7156
PT Leukopenie	3/28 (10,7)	1/28 (3,6)	3,00 [0,33; 27,12], 0,3281 3,24 [0,32; 33,22], 0,3222 0,07 [-0,06; 0,21], 0,2947
PT Lymphopenie	3/28 (10,7)	0/28 (0,0)	7,00 [0,38; 129,55], 0,1912 7,82 [0,39; 158,87], 0,1805 0,11 [-0,01; 0,22], 0,0668
PT Neutropenie	1/28 (3,6)	3/28 (10,7)	0,33 [0,04; 3,01], 0,3281 0,31 [0,03; 3,16], 0,3222 -0,07 [-0,21; 0,06], 0,2947

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
PT Thrombozytopenie	3/28 (10,7)	3/28 (10,7)	1,00 [0,22; 4,54], 1,0000 1,00 [0,18; 5,44], 1,0000 0,00 [-0,16; 0,16], 1,0000
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3/28 (10,7)	1/28 (3,6)	3,00 [0,33; 27,12], 0,3281 3,24 [0,32; 33,22], 0,3222 0,07 [-0,06; 0,21], 0,2947
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5/28 (17,9)	2/28 (7,1)	2,50 [0,53; 11,82], 0,2478 2,83 [0,50; 15,99], 0,2401 0,11 [-0,06; 0,28], 0,2193
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3/28 (10,7)	0/28 (0,0)	7,00 [0,38; 129,55], 0,1912 7,82 [0,39; 158,87], 0,1805 0,11 [-0,01; 0,22], 0,0668
SOC Untersuchungen	9/28 (32,1)	10/28 (35,7)	0,90 [0,43; 1,87], 0,7780 0,85 [0,28; 2,58], 0,7778 -0,04 [-0,28; 0,21], 0,7776
PT Alanin-Aminotransferase erhöht	0/28 (0,0)	4/28 (14,3)	0,11 [0,01; 1,97], 0,1343 0,10 [0,00; 1,86], 0,1213 -0,14 [-0,27; -0,01], 0,0308
PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht	0/28 (0,0)	3/28 (10,7)	0,14 [0,01; 2,64], 0,1912 0,13 [0,01; 2,60], 0,1805 -0,11 [-0,22; 0,01], 0,0668
PT Gallensäuren gesamt, erhöht	8/28 (28,6)	5/28 (17,9)	1,60 [0,60; 4,29], 0,3506 1,84 [0,52; 6,54], 0,3459 0,11 [-0,11; 0,33], 0,3384
SOC Erkrankungen des Nervensystems	5/28 (17,9)	0/28 (0,0)	11,00 [0,64; 189,96], 0,0990 13,34 [0,70; 253,89], 0,0848 0,18 [0,04; 0,32], 0,0136
Woche 48 – Ab Woche 24 Follow-up-Zeitraum (ohne BLV)			
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7/28 (25,0)	5/28 (17,9)	1,40 [0,50; 3,89], 0,5184 1,53 [0,42; 5,58], 0,5164 0,07 [-0,14; 0,29], 0,5132
PT Leukopenie	4/28 (14,3)	1/28 (3,6)	4,00 [0,48; 33,58], 0,2016 4,50 [0,47; 43,09], 0,1919 0,11 [-0,04; 0,25], 0,1523
PT Lymphopenie	3/28 (10,7)	0/28 (0,0)	7,00 [0,38; 129,55], 0,1912 7,82 [0,39; 158,87], 0,1805 0,11 [-0,01; 0,22], 0,0668
PT Neutropenie	1/28 (3,6)	3/28 (10,7)	0,33 [0,04; 3,01], 0,3281 0,31 [0,03; 3,16], 0,3222 -0,07 [-0,21; 0,06], 0,2947
PT Thrombozytopenie	3/28 (10,7)	3/28 (10,7)	1,00 [0,22; 4,54], 1,0000 1,00 [0,18; 5,44], 1,0000 0,00 [-0,16; 0,16], 1,0000

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4/28 (14,3)	1/28 (3,6)	4,00 [0,48; 33,58], 0,2016 4,50 [0,47; 43,09], 0,1919 0,11 [-0,04; 0,25], 0,1523
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6/28 (21,4)	2/28 (7,1)	3,00 [0,66; 13,61], 0,1545 3,55 [0,65; 19,37], 0,1440 0,14 [-0,04; 0,32], 0,1187
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4/28 (14,3)	0/28 (0,0)	9,00 [0,51; 159,70], 0,1343 10,47 [0,54; 204,32], 0,1213 0,14 [0,01; 0,27], 0,0308
SOC Untersuchungen	11/28 (39,3)	11/28 (39,3)	1,00 [0,52; 1,92], 1,0000 1,00 [0,34; 2,92], 1,0000 0,00 [-0,26; 0,26], 1,0000
PT Alanin-Aminotransferase erhöht	4/28 (14,3)	4/28 (14,3)	1,00 [0,28; 3,61], 1,0000 1,00 [0,22; 4,47], 1,0000 0,00 [-0,18; 0,18], 1,0000
PT Aspartat-Aminotransferase erhöht	3/28 (10,7)	3/28 (10,7)	1,00 [0,22; 4,54], 1,0000 1,00 [0,18; 5,44], 1,0000 0,00 [-0,16; 0,16], 1,0000
PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht	0/28 (0,0)	3/28 (10,7)	0,14 [0,01; 2,64], 0,1912 0,13 [0,01; 2,60], 0,1805 -0,11 [-0,22; 0,01], 0,0668
PT Gallensäuren gesamt, erhöht	8/28 (28,6)	6/28 (21,4)	1,33 [0,53; 3,35], 0,5399 1,47 [0,43; 4,97], 0,5382 0,07 [-0,15; 0,30], 0,5357
SOC Erkrankungen des Nervensystems	5/28 (17,9)	0/28 (0,0)	11,00 [0,64; 189,96], 0,0990 13,34 [0,70; 253,89], 0,0848 0,18 [0,04; 0,32], 0,0136
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3/28 (10,7)	0/28 (0,0)	7,00 [0,38; 129,55], 0,1912 7,82 [0,39; 158,87], 0,1805 0,11 [-0,01; 0,22], 0,0668

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NB=Nicht berechnet, OR=Odds Ratio, PT=Preferred Term, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAS=Safety-Analysis-Set, SOC=Systemorganklasse, UE=Unerwünschtes Ereignis, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

In der Studie MYR202 traten zum Ende der Behandlung mit BLV zu Woche 24 keine statistisch signifikanten Unterschiede in den UE nach SOC und PT zwischen den Behandlungsarmen auf.

SUE nach SOC und PT

In den Studien MYR301 und MYR202 traten in den vergleichenden Behandlungszeiträumen unter den SUE keine SOC und PT mit mindestens 5% Inzidenz in einer der Behandlungsgruppen auf.

Schwere UE nach SOC und PT

Tabelle 4-65: Ergebnisse für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, SAS)

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Woche 48 – Vergleichender Behandlungszeitraum			
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1/49 (2,0)	4/51 (7,8)	0,26 [0,03; 2,25], 0,2210 0,24 [0,03; 2,27], 0,2157 -0,06 [-0,14; 0,03], 0,1744
PT Thrombozytopenie	1/49 (2,0)	3/51 (5,9)	0,35 [0,04; 3,22], 0,3519 0,33 [0,03; 3,32], 0,3488 -0,04 [-0,11; 0,04], 0,3202
Woche 144 – Ab Woche 48 nicht-vergleichender Behandlungszeitraum			
SOC Untersuchungen	3/49 (6,1)	-	

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NB=Nicht berechnet, OR=Odds Ratio, PT=Preferred Term, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAS=Safety-Analysis-Set, SOC=Systemorganklasse, UE=Unerwünschtes Ereignis, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

In der Studie MYR301 traten innerhalb der ersten 48 Wochen (Ende vergleichender Behandlungszeitraum) keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT auf. Zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) zeigten sich ähnliche Ereignisraten wie zum Ende des vergleichenden Behandlungszeitraums (Woche 48). Die Ereignisse der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems überschritten im BLV-Arm zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) nicht die Häufigkeitsgrenze.

Zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) sind drei schwere Ereignisse der SOC Untersuchungen aufgetreten, dabei handelt es sich um Ereignisse der PT Chlorid im Blut erniedrigt, Natrium im Blut erniedrigt, Lipase erhöht und Neutrophilenzahl erniedrigt.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR202, SAS)

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Woche 48 – Ab Woche 24 Follow-up-Zeitraum (ohne BLV)			
SOC Untersuchungen	2/28 (7,1)	0/28 (0,0)	5,00 [0,25; 99,67], 0,2918 5,38 [0,25; 117,25], 0,2847 0,07 [-0,02; 0,17], 0,1422
PT Alanin-Aminotransferase erhöht	2/28 (7,1)	0/28 (0,0)	5,00 [0,25; 99,67], 0,2918 5,38 [0,25; 117,25], 0,2847 0,07 [-0,02; 0,17], 0,1422

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NB=Nicht berechnet, OR=Odds Ratio, PT=Preferred Term, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAS=Safety-Analysis-Set, SOC=Systemorganklasse, UE=Unerwünschtes Ereignis, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

In der Studie MYR202 traten keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT auf.

Therapieabbrüche aufgrund UE nach SOC und PT

Tabelle 4-67: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR202, SAS)

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Woche 24 - Behandlungszeitraum			
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0/28 (0,0)	1/28 (3,6)	0,33 [0,01; 7,85], 0,4955 0,32 [0,01; 8,24], 0,4930 -0,04 [-0,10; 0,03], 0,3085
PT Pruritus generalisiert	0/28 (0,0)	1/28 (3,6)	0,33 [0,01; 7,85], 0,4955 0,32 [0,01; 8,24], 0,4930 -0,04 [-0,10; 0,03], 0,3085
Woche 48 – Ab Woche 24 Follow-up-Zeitraum (ohne BLV)			
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0/28 (0,0)	1/28 (3,6)	0,33 [0,01; 7,85], 0,4955 0,32 [0,01; 8,24], 0,4930 -0,04 [-0,10; 0,03], 0,3085

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
PT Pruritus generalisiert	0/28 (0,0)	1/28 (3,6)	0,33 [0,01; 7,85], 0,4955 0,32 [0,01; 8,24], 0,4930 -0,04 [-0,10; 0,03], 0,3085

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NB=Nicht berechnet, OR=Odds Ratio, PT=Preferred Term, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SAS=Safety-Analysis-Set, SOC=Systemorganklasse, UE=Unerwünschtes Ereignis, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

In der Studie MYR301 traten keine UE nach SOC und PT auf, die zum Therapieabbruch führten. In der Studie MYR202 traten bei den UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen 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 wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur die Studie MYR301 als relevante Studie im Anwendungsgebiet identifiziert wurde. Die Studie MYR202 entspricht nicht den Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2) und wird nur ergänzend dargestellt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

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 4.3.1.3.1.

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.

- 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 4-68: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Studie MYR301)

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	Nukleos(t)id-analoga zu Baseline	IFN-Vortherapie	Zirrhose zu Baseline	HDV-RNA zu Baseline	ALT zu Baseline	Fibrosestadium nach Metavir-Score	HBV-DNA zu Baseline	HBeAg zu Baseline	ADA
Mortalität												
Mortalität[a]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Morbidität												
Kombiniertes Ansprechen (HDV-RNA und ALT-Normalisierung)	○	○	●	○	○	●	●	○	○	○	○	○
Virologisches Ansprechen (HDV-RNA)	○	○	●	○	○	●	●	○	○	○	○	○
Nicht-nachweisbare HDV-RNA	○	○	●	○	○	●	●	○	○	○	○	○
Abfall der Viruslast um ≥2 log_{10}	○	○	●	○	○	●	●	○	○	○	○	○
Biochemisches Ansprechen	○	○	●	○	○	●	●	○	○	○	○	○
HDV-RNA Veränderung	○	○	●	○	○	●	●	○	○	○	○	○
ALT-Veränderung	○	○	●	○	○	●	●	○	○	○	○	○
Virologisches Ansprechen (HBV-DNA)	○	○	●	○	○	●	●	○	○	○	○	○
EQ-VAS-Verbesserung	○	○	●	○	○	●	●	○	○	○	○	○
EQ-VAS-Veränderung	○	○	●	○	○	●	●	○	○	○	○	○
FSS-Verbesserung	○	○	●	○	○	●	●	○	○	○	○	○
FSS-Veränderung	○	○	●	○	○	●	●	○	○	○	○	○

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	Nukleos(t)id-analoga zu Baseline	IFN-Vortherapie	Zirrhose zu Baseline	HDV-RNA zu Baseline	ALT zu Baseline	Fibrosestadium nach Metavir-Score	HBV-DNA zu Baseline	HBeAg zu Baseline	ADA
Gesundheitsbezogene Lebensqualität												
HQLQ (SF-36) Verbesserung	○	○	●	○	○	●	●	○	○	○	○	○
HQLQ (SF-36) Veränderung	○	○	●	○	○	●	●	○	○	○	○	○
HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) Verbesserung	○	○	●	○	○	●	●	○	○	○	○	○
HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) Veränderung	○	○	●	○	○	●	●	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse												
UE[b]	○	○	●	○	○	●	●	○	○	○	○	○

● A priori geplante Subgruppenanalyse. ○ Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse.

a: Im vergleichenden Zeitraum (bis Woche 48) ist kein Patient verstorben.

b: Es wurden die Unterendpunkte Gesamtraten UE, schwere UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UESI, schwere UESI, schwerwiegende UESI, UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, Schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse sowie häufige UE, SUE und schwere UE getrennt nach SOC und PT, bei denen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vorlag, betrachtet.

ALT=Alanin-Aminotransferase, DNA=Desoxyribonukleinsäure, EQ-VAS=European Quality of Life 5 Visual Analogue Scale, FSS=Fatigue Severity Scale, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBsAg=Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, HDV=Hepatitis-D-Virus, HQLQ=Hepatitis Quality of Life Questionnaire™, IFN=Interferon; N.D.=Nicht durchgeführt, PT=Preferred Term, RNA=Ribonukleinsäure, SF=Short Form, SOC=Systemorganklasse, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis, UESI=Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-69 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 4-69: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt (Studie MYR301)

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	Nukleos(t)idanaloga zu Baseline	IFN-Vortherapie	Zirrhose zu Baseline	HDV-RNA zu Baseline	ALT zu Baseline	Fibrosestadium nach Metavir-Score	HBV-DNA zu Baseline[b]	HBeAg zu Baseline[b]	ADA
Mortalität												
Mortalität[a]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Morbidität												
Kombiniertes Ansprechen (HDV-RNA und ALT-Normalisierung)	0,9125	0,6932	0,5943	0,9406	0,9806	0,4620	0,7760	0,6207	0,7759	N.D.	N.D.	0,3809
Virologisches Ansprechen (HDV-RNA)	0,9765	0,3943	0,4422	0,6144	0,5524	0,4072	0,7546	0,9873	0,7803	N.D.	N.D.	0,6996
Nicht-nachweisbare HDV-RNA[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Abfall der Viruslast um ≥ 2 $\log_{10}$	0,9765	0,3943	0,4422	0,6144	0,5524	0,4072	0,7546	0,9873	0,7803	N.D.	N.D.	0,6996
Biochemisches Ansprechen	0,8572	0,4162	0,0599	0,5639	0,4950	0,1480	0,2799	0,0532	0,6854	N.D.	N.D.	0,4898
HDV-RNA-Veränderung	0,4346	0,8595	0,3121	0,9360	0,6822	0,5655	0,8620	0,1567	0,4294	N.D.	N.D.	0,8499
ALT-Veränderung	0,3939	0,8150	0,0386	0,1415	0,5444	0,5502	0,2080	**<0,0001**	0,6154	N.D.	N.D.	0,1492

Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Nukleos(t)idanaloga zu Baseline**	**IFN-Vortherapie**	**Zirrhose zu Baseline**	**HDV-RNA zu Baseline**	**ALT zu Baseline**	**Fibrosestadium nach Metavir-Score**	**HBV-DNA zu Baseline[b]**	**HBeAg zu Baseline[b]**	**ADA**
EQ-VAS-Verbesserung	0,1361	0,4622	0,4881	0,4125	0,8486	0,9594	0,7798	0,4026	0,2804	N.D.	N.D.	0.6727
EQ-VAS Veränderung	0,1794	0,6390	**0,0468**	0,8635	0,6383	0,8860	0,6750	0,4818	0,7112	N.D.	N.D.	0,8054
FSS-Verbesserung	0,9216	0,6633	0,4535	0,0829	0,2278	0,8004	0,3784	0,3883	0,3883	N.D.	N.D.	0,3591
FSS Veränderung	0,5897	0,6014	0,2535	0,1451	0,6305	0,8844	0,5877	0,5792	0,5429	N.D.	N.D.	0,6298
Gesundheitsbezogene Lebensqualität												
HQLQ (SF-36)												
Körperlicher Summenscore Verbesserung[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Psychischer Summenscore Verbesserung	0,1458	0,3472	0,6552	0,9772	0,8925	**0,0075**	0,0784	0,7470	N.D.[c]	N.D.	N.D.	0,8145
Körperliche Funktionsfähigkeit Verbesserung	0,7496	0,7618	0,8591	**0,0429**	0,3692	0,0957	0,9463	0,8384	N.D.[c]	N.D.	N.D.	0,6723
Körperliche Rollenfunktion Verbesserung	0,9946	0,1833	**0,0470**	0,0515	0,3559	**0,0222**	0,2234	0,5324	0,1256	N.D.	N.D.	0,8203

Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Nukleos(t)idanaloga zu Baseline**	**IFN-Vortherapie**	**Zirrhose zu Baseline**	**HDV-RNA zu Baseline**	**ALT zu Baseline**	**Fibrosestadium nach Metavir-Score**	**HBV-DNA zu Baseline[b]**	**HBeAg zu Baseline[b]**	**ADA**
Körperliche Schmerzen Verbesserung	0,5264	0,5372	0,1880	0,7203	0,8129	0,0838	0,4639	0,7172	0,6975	N.D.	N.D.	0,9732
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung Verbesserung	0,4034	0,6126	0,8077	0,4786	0,9641	0,5167	0,7239	0,6622	0,7266	N.D.	N.D.	0,0835
Vitalität Verbesserung	0,7022	0,0804	0,4362	0,5220	0,2520	0,0708	0,6414	0,4113	N.D.[c]	N.D.	N.D.	0,4405
Soziale Funktionsfähigkeit Verbesserung	0,1739	0,4217	0,2641	0,7611	N.D.	0,4634	0,3555	0,4970	N.D.[c]	N.D.	N.D.	0,1604
Emotionale Rollenfunktion Verbesserung	0,5004	0,2796	0,4114	0,8704	0,6908	0,1646	0,9971	0,3611	0,9868	N.D.	N.D.	0,4457
Psychisches Wohlbefinden Verbesserung	0,2548	0,3024	0,4725	0,1477	0,7350	0,2862	0,9598	0,7456	0,7643	N.D.	N.D.	0,6174
Veränderung des körperlichen Summenscore	0,2117	0,8807	**0,0394**	**0,0295**	0,4783	0,2071	0,7617	0,9492	0,0585	N.D.	N.D.	0,5904
Veränderung des psychischen Summenscore	0,4769	0,3834	0,8034	**0,0329**	0,5156	0,2959	0,6377	0,9446	0,7900	N.D.	N.D.	0,6887

Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Nukleos(t)idanaloga zu Baseline**	**IFN-Vortherapie**	**Zirrhose zu Baseline**	**HDV-RNA zu Baseline**	**ALT zu Baseline**	**Fibrosestadium nach Metavir-Score**	**HBV-DNA zu Baseline[b]**	**HBeAg zu Baseline[b]**	**ADA**
Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit	0,5268	0,9684	0,4569	0,1422	0,2241	0,5313	0,2226	0,6745	0,9297	N.D.	N.D.	**0,0425**
Veränderung der körperlichen Rollenfunktion	0,4115	0,2332	0,1408	0,1742	**0,0399**	0,1887	0,8487	0,3015	**0,0096**	N.D.	N.D.	0,3577
Körperliche Schmerzen Veränderung	0,5377	0,6840	0,2006	0,9621	0,2361	0,1721	0,5979	0,4828	0,1819	N.D.	N.D.	0,8363
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung Veränderung	0,7915	0,5975	0,4501	0,8841	0,6205	0,8340	0,3455	0,6459	0,7076	N.D.	N.D.	0,1283
Vitalität Veränderung	0,6911	0,1959	0,3132	0,4770	0,9355	0,1116	0,4821	0,7942	0,1720	N.D.	N.D.	0,7506
Soziale Funktionsfähigkeit Veränderung	0,7543	0,8227	0,4017	0,7153	0,5664	0,0675	0,2361	0,9647	0,8861	N.D.	N.D.	0,6246
Emotionale Rollenfunktion Veränderung	0,8654	0,4179	0,9236	0,5620	0,1969	0,7246	0,3614	0,4954	0,9579	N.D.	N.D.	0,5198
Veränderung des psychischen Wohlbefindens	0,4993	0,4605	0,9851	**0,0163**	0,9107	0,5052	0,8349	0,6614	0,5482	N.D.	N.D.	0,8498

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	Nukleos(t)idanaloga zu Baseline	IFN-Vortherapie	Zirrhose zu Baseline	HDV-RNA zu Baseline	ALT zu Baseline	Fibrosestadium nach Metavir-Score	HBV-DNA zu Baseline[b]	HBeAg zu Baseline[b]	ADA
HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen)												
Gesundheitliche Probleme Verbesserung	0,5698	0,5277	0,4688	0,8018	0,6706	0,7348	0,5051	0,2684	0,4696	N.D.	N.D.	0.9646
Positives Wohlbefinden Verbesserung	0,6681	0,9965	0,1465	0,6893	0,1959	0,1553	0,7253	0,8548	N.D.[c]	N.D.	N.D.	0.2129
Hepatitis-spezifische gesundheitliche Probleme Verbesserung	0,5181	0,7391	0,9652	0,8855	0,1841	0,8354	0,9200	0,0664	0,4014	N.D.	N.D.	0.0689
Hepatitis-spezifische Einschränkungen Verbesserung	0,8976	0,8633	0,9886	0,9352	0,8935	0,3387	0,3370	0,3891	N.D.[c]	N.D.	N.D.	0,4480
Gesundheitliche Probleme Veränderung	0,5904	0,5406	0,2484	0,9274	0,5943	0,4140	0,5076	0,7903	0,1737	N.D.	N.D.	0,6999
Positives Wohlbefinden Veränderung	0,5994	0,3984	0,2936	0,1284	0,7109	0,8056	0,6379	0,5365	0,5728	N.D.	N.D.	0,1764

Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Nukleos(t)idanaloga zu Baseline**	**IFN-Vortherapie**	**Zirrhose zu Baseline**	**HDV-RNA zu Baseline**	**ALT zu Baseline**	**Fibrosestadium nach Metavir-Score**	**HBV-DNA zu Baseline[b]**	**HBeAg zu Baseline[b]**	**ADA**
Veränderung des Hepatitis-spezifischen gesundheitlichen Probleme	0,1858	0,1385	0,4941	0,7428	0,9455	0,3296	0,6756	**0,0191**	0,9082	N.D.	N.D.	0,9814
Hepatitis-spezifische Einschränkungen Veränderung	0,9956	0,5453	0,6879	0,2128	0,9268	0,8717	0,1646	0,0714	0,6696	N.D.	N.D.	0,9598
Unerwünschte Ereignisse												
Gesamtraten												
Jegliche UE (ergänzend)	0,5406	0,8964	0,2555	0,8392	0,4594	0,5836	0,6275	0,8725	0,3760	N.D.	N.D.	0,5302
SUE[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad <3) (ergänzend)	0,5406	0,8964	0,2555	0,8392	0,4594	0,5836	0,6275	0,8725	0,3760	N.D.	N.D.	0,5302
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
UE, die zum Therapieabbruch führten[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	Nukleos(t)idanaloga zu Baseline	IFN-Vortherapie	Zirrhose zu Baseline	HDV-RNA zu Baseline	ALT zu Baseline	Fibrosestadium nach Metavir-Score	HBV-DNA zu Baseline[b]	HBeAg zu Baseline[b]	ADA
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse												
Jegliche UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	0,5406	0,8964	0,2555	0,8392	0,4594	0,5836	0,6275	0,8725	0,3760	N.D.	N.D.	0,5302
SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
UE von speziellem Interesse												
Leber-assoziierte klinische Ereignisse[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Lokale Reaktion an der Injektionsstelle[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Knochenereignisse und Verlust von Knochendichte (MST) [c]	0,1032	0,8245	0,5206	0,5782	0,9068	0,2481	0,1881	0,3755	N.D.	N.D.	N.D.	0,0885
Herzerkrankungen[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Nukleos(t)idanaloga zu Baseline**	**IFN-Vortherapie**	**Zirrhose zu Baseline**	**HDV-RNA zu Baseline**	**ALT zu Baseline**	**Fibrosestadium nach Metavir-Score**	**HBV-DNA zu Baseline[b]**	**HBeAg zu Baseline[b]**	**ADA**
Ausgewählte medizinische Ereignisse[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Eosinophilie und Eosinophilenzahl erhöht[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Gallensteinbedingte und gallenblasenbedingte Erkrankungen[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Hepatische Ereignisse	N.D.	0,9936	0,3192	N.D.	N.D.	N.D.	0,4921	0,6549	N.D.	N.D.	N.D.	0,9259
Hypersensibilität[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Reaktionen an der Injektionsstelle[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Fettstoffwechsel-störungen[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Erkrankungen der Geschlechts-hormone[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Nukleos(t)idanaloga zu Baseline**	**IFN-Vortherapie**	**Zirrhose zu Baseline**	**HDV-RNA zu Baseline**	**ALT zu Baseline**	**Fibrosestadium nach Metavir-Score**	**HBV-DNA zu Baseline[b]**	**HBeAg zu Baseline[b]**	**ADA**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Vitamin D-Mangel	0,2934	0,7078	0,6395	0,8910	0,9735	0,3779	0,3973	0,3027	N.D.	N.D.	N.D.	0,1458
UE (SUE) von speziellem Interesse												
SUE Leber-assoziierte klinische Ereignisse[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
SUE Lokale Reaktion an der Injektionsstelle[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
SUE Knochenereignisse und Verlust von Knochendichte (MST) [c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
SUE Herzerkrankungen[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
SUE Ausgewählte medizinische Ereignisse[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	Nukleos(t)idanaloga zu Baseline	IFN-Vortherapie	Zirrhose zu Baseline	HDV-RNA zu Baseline	ALT zu Baseline	Fibrosestadium nach Metavir-Score	HBV-DNA zu Baseline[b]	HBeAg zu Baseline[b]	ADA
SUE Eosinophilie und Eosinophilenzahl erhöht[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
SUE Gallensteinbedingte und gallenblasenbedingte Erkrankungen[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
SUE Hepatische Ereignisse[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
SUE Hypersensibilität[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
SUE Reaktionen an der Injektionsstelle[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
SUE Fettstoffwechsel-störungen[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
SUE Erkrankungen der Nieren und Harnwege[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Nukleos(t)idanaloga zu Baseline**	**IFN-Vortherapie**	**Zirrhose zu Baseline**	**HDV-RNA zu Baseline**	**ALT zu Baseline**	**Fibrosestadium nach Metavir-Score**	**HBV-DNA zu Baseline[b]**	**HBeAg zu Baseline[b]**	**ADA**
SUE Erkrankungen der Geschlechts-hormone[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
SUE Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
SUE Vitamin D-Mangel[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
UE (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)) von speziellem Interesse												
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Leber-assoziierte klinische Ereignisse[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Lokale Reaktion an der Injektionsstelle[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Knochenereignisse und Verlust von Knochendichte (MST) [c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	Nukleos(t)idanaloga zu Baseline	IFN-Vortherapie	Zirrhose zu Baseline	HDV-RNA zu Baseline	ALT zu Baseline	Fibrosestadium nach Metavir-Score	HBV-DNA zu Baseline[b]	HBeAg zu Baseline[b]	ADA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Herzerkrankungen[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Ausgewählte medizinische Ereignisse[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Eosinophilie und Eosinophilenzahl erhöht[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Gallensteinbedingte und gallenblasen-bedingte Erkrankungen[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Hepatische Ereignisse[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Hypersensibilität[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	Nukleos(t)idanaloga zu Baseline	IFN-Vortherapie	Zirrhose zu Baseline	HDV-RNA zu Baseline	ALT zu Baseline	Fibrosestadium nach Metavir-Score	HBV-DNA zu Baseline[b]	HBeAg zu Baseline[b]	ADA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Reaktionen an der Injektionsstelle[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Fettstoffwechsel-störungen[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Erkrankungen der Nieren und Harnwege[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Erkrankungen der Geschlechts-hormone[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	Nukleos(t)idanaloga zu Baseline	IFN-Vortherapie	Zirrhose zu Baseline	HDV-RNA zu Baseline	ALT zu Baseline	Fibrosestadium nach Metavir-Score	HBV-DNA zu Baseline[b]	HBeAg zu Baseline[b]	ADA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Vitamin D-Mangel[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
UE nach SOC und PT												
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,6839	N.D. [c]	0,7683	0,7926	0,6943	N.D. [c]	0,8898	0,9925	N.D. [c]	N.D.	N.D.	0,8583
SOC Erkrankungen des Nervensystems	N.D. [c]	N.D. [c]	N.D. [c]	N.D. [c]	N.D.	N.D. [c]	0,4964	N.D.[c]	N.D.[c]	N.D.	N.D.	N.D.
PT Kopfschmerzen[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes[c]	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

a: Im vergleichenden Zeitraum (bis Woche 48) ist kein Patient verstorben.

b: In mindestens einer der Subgruppenkategorien befinden sich weniger als 10 Patienten, daher wurden die Analysen nicht durchgeführt.

c: In keiner der Subgruppenkategorien sind mehr als 10 Events aufgetreten, daher wurden die Analysen nicht durchgeführt.

ALT=Alanin-Aminotransferase, CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events, DNA=Desoxyribonukleinsäure, EQ-VAS=European Quality of Life 5 Visual Analogue Scale, FSS=Fatigue Severity Scale, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, HDV=Hepatitis-D-Virus, HQLQ=Hepatitis Quality of Life Questionnaire™, IFN=Interferon; N.D.=Nicht durchgeführt, PT=Preferred Term, RNA=Ribonukleinsäure, SF=Short Form, SOC=Systemorganklasse, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis.

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.

Die Subgruppenanalysen werden gemäß der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

Den Modulvorlagen entsprechend werden Subgruppenanalysen nur dann dargestellt und als relevant erachtet, wenn mindestens zehn Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen und bei binären Endpunkten zudem in einer Subgruppe mindestens zehn Ereignisse beobachtet wurden. Für UE nach SOC und PT werden Subgruppenanalysen durchgeführt, sofern für die jeweilige SOC bzw. den jeweiligen PT auf Basis der Gesamtpopulation ein statistisch signifikantes Ergebnis vorliegt.

Zunächst werden die p-Werte aller durchgeführten Interaktionstests tabellarisch dargestellt. Daran anschließend werden die Subgruppenanalysen, deren Interaktionstests statistisch signifikant sind (p-Wert <0,05), zusammenfassend beschrieben und die Ergebnisse detailliert tabellarisch dargestellt. Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p-Wert ≥0,05) werden ergänzend in Anhang 4-G berichtet; diese Analysen haben keine Auswirkung auf das Gesamtfazit.

In Tabelle 4-70 sind sowohl die für Subgruppenanalysen präspezifizierten Subgruppenkategorisierungen als auch die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Subgruppenaufteilungen aufgeführt.

Tabelle 4-70: Präspezifizierte und die für die Nutzenbewertung herangezogenen Subgruppenvariablen

Subgruppenvariable	**Präspezifizierung gemäß SAP**	**Für die Nutzenbewertung herangezogene Kategorisierung**
	MYR301	
Alter	-	<Medianes Alter ≥Medianes Alter
Geschlecht	-	Männlich Weiblich
Region	Russland Deutschland/Italien/Schweden	Russland Deutschland/Italien/Schweden
Nukleos(t)idanaloga zu Baseline[a]	-	Ja Nein
IFN-Vortherapie[b]	-	Ja Nein
ADA	Ja Nein	Ja Nein
Zirrhose zu Baseline	Ja Nein	Ja Nein
HDV-RNA zu Baseline	-	<600.000 Kopien/mL ≥600.000 Kopien/mL
ALT zu Baseline	-	<1,5x ULN ≥1,5x ULN
Fibrosestadium nach Metavir-Score	-	<F2 ≥F2
HBV-DNA zu Baseline	-	<20 IU/mL ≥20 bis ≤2.000 IU/mL >2.000 IU/mL
HBeAg zu Baseline	-	Positiv Negativ

a: Es gab folgende Nukleos(t)idanaloga zu Baseline: Tenofovir, Entecavir, Lamivudin, Tenofovirdisoproxil,

b: Es gab folgende IFN-Vortherapien: Peginterferon alfa-2a, Peginterferon alfa-2b, Interferon alfa-2b, Interferon alfa, Peginterferon, Interferon, Cepeginterferon alfa-2b, Interferon alfa-2a

ADA=Anti-Drug-Antikörper, ALT=Alanin-Aminotransferase, DNA=Desoxyribonukleinsäure, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, HDV=Hepatitis-D-Virus, IFN=Interferon; RNA=Ribonukleinsäure, SAP=Statistischer Analyseplan, ULN=Oberer Normwert

Die Relevanz der Subgruppenvariablen und der verwendeten Cut-Offs wird im Folgenden für die Fälle begründet in welchen die Subgruppenbildung nicht natürlich oder durch Kategorien definiert ist.

Alter

Für die Subgruppenanalysen nach Alter ist kein Cut-Off präspezifiziert, des Weiteren liegen keine Hinweise auf einen bestimmten Cut-Off vor, daher wird die Einteilung in </≥medianes Alter vorgenommen.

Region

In Studie MYR301 war eine Einteilung in Regionen vorgesehen. Eingeschlossene Länder waren Russland und Deutschland/Italien/Schweden. Entsprechend wird die präspezifizierte Einteilung in Russland und Deutschland/Italien/Schweden übernommen.

HDV-RNA zu Baseline

Es liegen Hinweise darauf vor, dass ab einer Viruslast von ca. 600.000 HDV-RNA-Kopien/mL das Risiko inkrementell ansteigt, eine Zirrhose zu entwickeln. Eine Zirrhose ist der Hauptrisikofaktor für klinische Spätkomplikationen wie Dekompensation und HCC [33]. Entsprechend wird dies als relevanter Cut-Off zur Untersuchung der Krankheitsschwere angesehen.

ALT zu Baseline

Die ALT gilt als der empfindlichste Marker für zelluläre Schäden an Hepatozyten [85]. Erhöhte ALT-Werte bei chronischen Hepatitiden sind mit einer gesteigerten Nekroinflammation in der Histologie assoziiert [19, 53], die ursächlich für die Progression der Fibrose ist. Des Weiteren sind erhöhte ALT-Werte mit Langzeitkomplikationen wie Zirrhose und HCC assoziiert [19]. Für die Subgruppenanalysen nach ALT zu Baseline wird als Cut-Off </≥1,5x des oberen Normwerts (ULN) verwendet.

Fibrosestadium nach Metavir-Score

Auf Basis des Metavir-Scores wird das Fibrosestadium der Leber beschrieben. Ein Metavir-Score <F2 steht für keine Fibrose, respektive wenig Fibrose in der Leber, ≥F2 für eine ausgeprägte Fibrose [15]. Das Ziel der antiviralen Behandlung der viralen Hepatitis ist insbesondere die Vermeidung von leberbedingten Komplikationen wie Leberfibrose [20, 21].

HBV-DNA zu Baseline

Für die Subgruppenanalyse nach HBV-DNA zu Baseline wird der Einteilung der S3-Leitlinie nach <20 IU/mL (inaktiv), ≥20 bis ≤2.000 IU/mL (aktive/signifikante HBV-Replikation) und >2.000 IU/mL (hochvirämisch) als relevante Cut-Offs gefolgt [15].

Zu beachten ist, dass unter Annahme der Unabhängigkeit im Mittel 5% der durchgeführten Interaktionstests zu einem falsch positiven Ergebnis ($p<0,05$) führen. Es wurden insgesamt 424 Subgruppenanalysen durchgeführt. Bei einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ ist somit mit

ca. 21 falsch positiven Ergebnissen (Fehler 1. Art) zu rechnen. Insgesamt wiesen 15 Subgruppenanalysen einen statistisch signifikanten Interaktionstest auf.

Für die Endpunkte Mortalität, kombiniertes Ansprechen, virologisches Ansprechen (HDV-RNA), Veränderung der HDV-RNA, biochemisches Ansprechen, EQ-VAS-Verbesserung sowie für UE ergaben sich keine statistisch signifikanten Interaktionen.

Im Folgenden werden alle Subgruppenanalysen dargestellt, für die sich ein statistisch signifikanter Interaktionstest ergab. Alle durchgeführten Subgruppenanalysen sind in Anhang 4-G zu finden.

Detaillierte tabellarische Darstellung der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest

Tabelle 4-71: Ergebnisse für ALT-Veränderung aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)

Subgruppe	BLV			zVT			BLV vs. zVT		
	N[a]	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N[a]	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]	p-Wert des Inter-aktionstest
Region									
Deutschland/ Italien/Schweden	21	93,19 (54,96)	-66,68 (8,05)	22	120,77 (70,48)	-15,90 (7,92)	-50,78 [-73,67; -27,90] <0,0001	-1,35 [-2,01; -0,68]	0,0386
Russland	28	118,93 (66,46)	-58,52 (6,49)	29	87,10 (51,06)	-37,84 (6,38)	-20,68 [-38,87; -2,49] 0,0263	-0,59 [-1,13; -0,06]	
ALT zu Baseline									
<1,5x ULN	10	47,10 (13,16)	-7,94 (3,29)	9	48,33 (10,93)	-5,30 (3,51)	-2,64 [-12,45; 7,16] 0,5819	-0,24 [-1,15; 0,66]	<0,0001
≥1,5x ULN	39	123,49 (60,61)	-79,16 (6,03)	42	113,05 (62,37)	-32,04 (5,86)	-47,12 [-63,75; -30,49] <0,0001	-1,23 [-1,71; -0,76]	

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

a: N beschreibt die Anzahl der Patienten, die in das MMRM eingeschlossen wurden, d. h. alle Patienten mit Baselinewerten und mindestens einer Visite nach Baseline bis Woche 48.

ALT=Alanin-Aminotransferase, BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FAS=Full-Analysis-Set, KI=Konfidenzintervall, LS-MW=Kleinste-Quadrate-Mittelwert, LS-MWD=Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz, MMRM=Mixed Effect Model Repeat Measurement, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, SD=Standardabweichung, SE=Standardfehler, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, ULN=Oberer Normwert, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Für den Endpunkt ALT-Veränderung zeigte sich in der Studie MYR301 zum Ende des vergleichenden Behandlungszeitraums in Woche 48 eine potenzielle Effektmodifikation durch das Merkmal Region (p=0,0386). Sowohl bei Patienten aus Deutschland/Italien/Schweden (LS-MWD [95%-KI]: -50,78 [-73,67; -27,90]; p<0,0001) als auch bei Patienten aus Russland (LS-MWD [95%-KI]: -20,68 [-38,87; -2,49]; p=0,0263) konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für BLV festgestellt werden. Der Vorteil war für Patienten aus Deutschland/Italien/Schweden zusätzlich klinisch relevant (SMD [95%-KI]: -1,35 [-2,01; -0,68]). In beiden Subgruppen besteht ein statistisch signifikanter Vorteil, damit handelt es sich um eine quantitative Interaktion. Zudem ist der Behandlungseffekt in der Subgruppe Deutschland/Italien/Schweden dem Behandlungseffekt in der Gesamtpopulation sehr ähnlich und diese Subgruppe entspricht am ehesten dem deutschen Versorgungskontext. Somit wird diese Effektmodifikation als nicht fazitrelevant erachtet.

In dem Endpunkt ALT-Veränderung zeigt sich außerdem eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal ALT zu Baseline (p<0,0001). Bei Patienten mit ≥1,5x ULN ALT zu Baseline ergab sich ein dem Haupteffekt gleichgerichteter statistisch signifikanter Vorteil für BLV (LS-MWD [95%-KI]: -47,12 [-63,75; -30,49]; p<0,0001), der auch klinisch relevant (SMD [95%-KI]: -1,23 [-1,71; -0,76]) war. Bei Patienten mit <1,5x ULN ALT zu Baseline war der Effekt gleichgerichtet, jedoch nicht statistisch signifikant. Die unterschiedlichen Effektgrößen zwischen den Subgruppen waren zu erwarten, da die Analyse im Speziellen die Reduktion der ALT betrachtet. Da die ALT-Werte der Patienten in der Subgruppe <1,5x ULN ALT bereits nah am Normbereich liegen, ist hier der Effekt kleiner als bei Patienten deren ALT-Wert deutlich über dem Normbereich liegt. Diese Effektmodifikation wird daher als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für EQ-VAS-Veränderung aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)

Subgruppe	BLV			zVT			BLV vs. zVT		
	N[a]	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N[a]	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]	p-Wert des Inter-aktionstest
Region									
Deutschland/ Italien/Schweden	20	77,55 (16,87)	4,00 (2,94)	21	77,86 (18,13)	4,80 (2,87)	-0,80 [-9,02; 7,43] 0,8464	-0,06 [-0,67; 0,55]	0,0468
Russland	28	69,89 (15,23)	11,94 (2,35)	29	67,52 (17,66)	2,30 (2,28)	9,64 [3,11; 16,18] 0,0043	0,77 [0,23; 1,31]	

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

a: N beschreibt die Anzahl der Patienten, die in das MMRM eingeschlossen wurden, d. h. alle Patienten mit Baselinewerten und mindestens einer Visite nach Baseline bis Woche 48.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, EQ-VAS=European Quality of Life Visual Analogue Scale, FAS=Full-Analysis-Set, KI=Konfidenzintervall, LS-MW=Kleinste-Quadrate-Mittelwert, LS-MWD=Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz, MMRM=Mixed Effect Model Repeat Measurement, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, SD=Standardabweichung, SE=Standardfehler, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Hinsichtlich des Endpunkts Veränderung des EQ-VAS ergab sich im vergleichenden Behandlungszeitraums zu Woche 48 eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Region (p=0,0478). Bei Patienten aus Deutschland/Italien/Schweden war der Effekt nicht statistisch signifikant. Bei Patienten aus Russland (LS-MWD [95%-KI]: 9,64 [3,11; 16,18]; p=0,0043) konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von BLV festgestellt werden, der gleichgerichtet zum Haupteffekt ist. Der Vorteil ist klinisch relevant (SMD [95%-KI]: 0,77 [0,23; 1,31]). In der Subgruppe der Patienten aus Deutschland/Italien/Schweden liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Insgesamt kann durch die intensivere Versorgung im Studiensetting eine Verbesserung des Gesundheitszustands auftreten, die die Unterschiede in den Regionen erklären könnte. Hinzu kommt, dass die Werte zu Studienbeginn in der Region Deutschland/Italien/Schweden bereits so hoch sind, so dass das Verbesserungspotenzial (Verbesserung um mindestens 15% der Skalenspannweite) deutlich geringer ist. So liegen die mittleren Baseline-Werte der Patienten, die in den europäischen Zentren um knapp 8 Punkte über denen der russischen Zentren. Eine sonstige medizinisch plausible Rationale für diese Effektmodifikation liegt nicht vor. Entsprechend wird diese Effektmodifikation als nicht fazitrelevant erachtet.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für HQLQ (SF-36) Verbesserung aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert	p-Wert des Inter-aktionstest
Psychischer Summenscore				
Zirrhose zu Baseline				
Ja	2/23 (8,7)	6/24 (25,0)	0,35 [0,08; 1,55], 0,1661 0,29 [0,05; 1,60], 0,1533	0,0075
Nein	11/26 (42,3)	2/27 (7,4)	5,71 [1,40; 23,33], 0,0152 9,17 [1,78; 47,11], 0,0080	
Körperliche Funktionsfähigkeit				
Nukleos(t)idanaloga zu Baseline				
Ja	5/30 (16,7)	9/32 (28,1)	0,59 [0,22; 1,57], 0,2920 0,51 [0,15; 1,75], 0,2853	0,0429
Nein	6/19 (31,6)	1/19 (5,3)	6,00 [0,80; 45,20], 0,0820 8,31 [0,89; 77,57], 0,0632	
Körperliche Rollenfunktion				
Region				
Deutschland/ Italien/Schweden	5/21 (23,8)	6/22 (27,3)	0,87 [0,31; 2,43], 0,7952 0,83 [0,21; 3,29], 0,7949	0,0470
Russland	10/28 (35,7)	2/29 (6,9)	5,18 [1,24; 21,57], 0,0239 7,50 [1,47; 38,32], 0,0155	

Endpunkt	BLV	zVT	BLV vs. zVT	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert	p-Wert des Inter-aktionstest
Zirrhose zu Baseline				
Ja	4/23 (17,4)	6/24 (25,0)	0,70 [0,23; 2,15], 0,5285 0,63 [0,15; 2,61], 0,5259	0,0222
Nein	11/26 (42,3)	2/27 (7,4)	5,71 [1,40; 23,33], 0,0152 9,17 [1,78; 47,11], 0,0080	

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FAS=Full-Analysis-Set, HQLQ=Hepatitis Quality of Life Questionnaire™, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NB=Nicht berechnet, OR=Odds Ratio, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RR=Relatives Risiko, SF=Short Form, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Sowohl in dem Endpunkt psychischer Summenscore als auch Körperliche Rollenfunktion ergab sich im vergleichenden Behandlungszeitraum (zu Woche 48) eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Zirrhose zu Baseline (p=0,0075 bzw. p=0,0222). Bei Patienten ohne Zirrhose zu Baseline (jeweils RR [95%-KI]: 5,71 [1,40; 23,33], p=0,0152) konnte jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von BLV festgestellt werden, der gleichgerichtet zum Haupteffekt war. Bei Patienten mit Zirrhose zu Baseline war der Effekt nicht statistisch signifikant. Entsprechend wird diese Effektmodifikation als nicht fazitrelevant erachtet.

Beim Endpunkt körperliche Funktionsfähigkeit in der Studie MYR301 ergab sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Nukleos(t)idanaloga zu Baseline (p=0,0429). Der Unterschied war allerdings in keiner der beiden Subgruppen statistisch signifikant, daher ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Bei dem Endpunkt körperliche Rollenfunktion in der Studie MYR301 ergab sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Region (p=0,0470). Bei Patienten aus Russland konnte ein statistisch signifikanter Vorteil (RR [95%-KI]: 5,18 [1,24; 21,57], p=0,0239) zugunsten von BLV festgestellt werden, der gleichgerichtet zum Haupteffekt ist. Bei Patienten aus Deutschland/Italien/Schweden war der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant. Insgesamt kann auch hier durch die intensivere Versorgung im Studiensetting eine grundsätzliche Verbesserung der Lebensqualität auftreten, die die Unterschiede in den Regionen erklären könnte. Hinzu kommt, dass die Werte zu Studienbeginn in der Region Deutschland/Italien/Schweden bereits so hoch sind, so dass das Verbesserungspotenzial aufgrund der maximal erreichbaren Werte der Skala geringer ist. Die mittleren Baseline-Werte der Patienten in den europäischen Zentren liegen entsprechend um knapp 6 Punkte über denen der russischen Zentren. Eine sonstige medizinisch plausible Rationale für diese Effektmodifikation liegt nicht vor. Entsprechend wird diese Effektmodifikation als nicht fazitrelevant erachtet.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für HQLQ (SF-36) Veränderung aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)

Endpunkt	BLV			zVT			BLV vs. zVT		
	N[a]	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N[a]	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]	p-Wert des Inter-aktionstest
Veränderung des körperlichen Summenscore									
Region									
Deutschland/ Italien/Schweden	21	52,98 (5,58)	0,75 (1,12)	20	50,07 (8,26)	1,91 (1,12)	-1,16 [-4,35; 2,03] 0,4692	-0,22 [-0,84; 0,39]	0,0394
Russland	28	51,70 (5,81)	2,39 (0,95)	29	50,47 (7,00)	-0,72 (0,92)	3,11 [0,47; 5,76] 0,0217	0,61 [0,08; 1,14]	
Nukleos(t)idanaloga zu Baseline									
Ja	30	52,47 (6,41)	1,19 (0,95)	31	50,61 (7,98)	1,28 (0,92)	-0,09 [-2,73; 2,55] 0,9467	-0,02 [-0,52; 0,48]	0,0295
Nein	19	51,91 (4,47)	3,02 (1,06)	18	49,78 (6,76)	-1,23 (1,05)	4,25 [1,26; 7,24] 0,0061	0,92 [0,24; 1,60]	
Veränderung des psychischen Summenscore									
Nukleos(t)idanaloga zu Baseline									
Ja	30	46,79 (10,13)	5,11 (1,42)	31	45,17 (10,61)	-0,06 (1,41)	5,17 [1,18; 9,15] 0,0117	0,65 [0,14; 1,17]	0,0329
Nein	19	44,53 (10,26)	2,00 (1,74)	18	46,02 (9,41)	3,56 (1,71)	-1,56 [-6,45; 3,32] 0,5240	-0,21 [-0,85; 0,44]	

Endpunkt	BLV			zVT			BLV vs. zVT		
	N[a]	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N[a]	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]	p-Wert des Inter-aktionstest
Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit									
ADA									
Positiv	13	81,54 (18,19)	9,70 (2,47)	5	79,00 (25,35)	-2,94 (3,98)	12,64 [2,96; 22,32] 0,0127	1,35 [0,21; 2,50]	0,0425
Negativ	36	85,69 (14,05)	2,26 (2,20)	45	80,97 (18,52)	0,86 (1,97)	1,40 [-4,46; 7,26] 0,6370	0,11 [-0,33; 0,54]	
Veränderung der körperlichen Rollenfunktion									
Fibrosestadium nach Metavir-Score									
<F2	19	79,28 (16,80)	11,23 (4,68)	13	74,52 (28,58)	-8,87 (5,64)	20,10 [5,27; 34,93] 0,0091	0,96 [0,21; 1,71]	0,0096
≥F2	10	82,50 (23,90)	-0,98 (5,25)	17	71,18 (24,36)	4,41 (3,98)	-5,39 [-18,59; 7,81] 0,4153	-0,32 [-1,10; 0,47]	
IFN-Vortherapie									
Ja	26	77,40 (20,62)	2,41 (3,14)	28	72,84 (26,21)	1,57 (3,03)	0,84 [-7,87; 9,55] 0,8482	0,05 [-0,48; 0,59]	0,0399
Nein	23	75,82 (18,10)	10,47 (4,16)	21	68,47 (25,98)	-5,54 (4,26)	16,01 [4,10; 27,92] 0,0093	0,80 [0,18; 1,41]	

Endpunkt	BLV			zVT			BLV vs. zVT		
	N[a]	**Baseline MW (SD)**	**Differenz zu Baseline LS-MW (SE)**	**N[a]**	**Baseline MW (SD)**	**Differenz zu Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95%-KI] p-Wert**	**SMD [95%-KI]**	**p-Wert des Inter-aktionstest**
Veränderung des psychischen Wohlbefindens									
Nukleos(t)idanaloga zu Baseline									
Ja	30	67,67 (17,26)	11,61 (2,71)	32	64,53 (20,84)	0,61 (2,67)	11,00 [3,42; 18,59] 0,0050	0,72 [0,21; 1,24]	0,0163
Nein	19	63,95 (18,53)	3,31 (3,42)	18	64,74 (15,04)	7,02 (3,36)	-3,71 [-13,33; 5,90] 0,4421	-0,25 [-0,90; 0,40]	

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

a: N beschreibt die Anzahl der Patienten, die in das MMRM eingeschlossen wurden, d. h. alle Patienten mit Baselinewerten und mindestens einer Visite nach Baseline bis Woche 48.

BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FAS=Full-Analysis-Set, HQLQ=Hepatitis Quality of Life Questionnaire™, IFN=Interferon; KI=Konfidenzintervall, LS-MW=Kleinste-Quadrate-Mittelwert, LS-MWD=Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz, MMRM=Mixed Effect Model Repeat Measurement, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, SD=Standardabweichung, SE=Standardfehler, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für den Endpunkt Veränderung des körperlichen Summenscore ergab sich in der Studie MYR301 eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Region (p=0,0394). Bei Patienten aus Russland konnte ein statistisch signifikanter Vorteil (LS-MWD [95%-KI]: 3,11 [0,47; 5,76]; p=0,0217) zugunsten von BLV festgestellt werden, der gleichgerichtet zum Haupteffekt ist. Der Vorteil ist jedoch nicht klinisch relevant (SMD [95%-KI]: 0,61 [0,08; 1,14]) Bei Patienten aus Deutschland/Italien/Schweden war der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant. Die Effektmodifikation ist somit nicht fazitrelevant.

Für das Subgruppenmerkmal Nukleos(t)idanaloga zu Baseline ergaben sich für insgesamt drei Endpunkte in der Betrachtung der Veränderung der Scores Effektmodifikationen. Dabei konnte für den Endpunkt Veränderung des körperlichen Summenscore (p=0,0295) für Patienten ohne Nukleos(t)idanaloga zu Baseline ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil (LS-MWD [95%-KI]: 4,25 [1,26; 7,24] p=0,0061; SMD [95%-KI]: 0,92 [0,24; 1,60]) zugunsten von BLV festgestellt werden. Bei Patienten mit Nukleos(t)idanaloga zu Baseline war der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant. Für den Endpunkt Veränderung des psychischen Summenscore (p=0,0329) zeigte sich bei Patienten mit Nukleos(t)idanaloga zu Baseline ein statistisch signifikanter Vorteil (LS-MWD [95%-KI]: 5,17 [1,18; 9,15] p=0,0117) zugunsten von BLV, der nicht klinisch relevant war (SMD [95%-KI]: 0,65 [0,14; 1,17]). Bei Patienten ohne Nukleos(t)idanaloga zu Baseline war der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant. Weiterhin zeigte sich für den Endpunkt Veränderung des psychischen Wohlbefindens (p=0,0163) eine Effektmodifikation mit einem statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von BLV für Patienten mit Nukleos(t)idanaloga zu Baseline (LS-MWD [95%-KI]: 11,00 [3,42; 18,59]; p=0,0050), der klinisch relevant war (SMD [95%-KI]: 0,72 [0,21; 1,24]). Bei Patienten ohne Nukleos(t)idanaloga zu Baseline war der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant. Sofern in den Subgruppenanalysen für das Merkmal Nukleos(t)idanaloga zu Baseline für die Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied vorlag, war dieser zugunsten von BLV und trat sowohl bei Patienten mit und ohne Nukleos(t)idanaloga zu Baseline auf. Die potenziellen Effektmodifikationen folgen für das Subgruppenmerkmal Nukleos(t)idanaloga zu Baseline demnach keiner Systematik und haben darüber hinaus auch keine biologische Rationale mit einem Bezug zu den betreffenden Endpunkten. Damit werden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant erachtet.

Für den Endpunkt Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit ergab sich im vergleichenden Behandlungszeitraum zu Woche 48 in der Studie MYR301 eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal ADA (p=0,0425). Bei Patienten mit ADA zu Baseline konnte ein statistisch signifikanter Vorteil (LS-MWD [95%-KI]: 12,64 [2,96; 22,32]; p=0,0127) zugunsten von BLV festgestellt werden, der gleichgerichtet zum Haupteffekt war. Der Vorteil war zusätzlich klinisch relevant (SMD [95%-KI]: 1,35 [0,21; 2,50]). Bei Patienten ohne ADA zu Baseline war der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant.

Für den Endpunkt Veränderung der körperlichen Rollenfunktion ergab sich in der Studie MYR301 eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Fibrosestadium nach Metavir-Score (p=0,0096). Bei Patienten mit Metavir-Score <F2 konnte ein statistisch signifikanter Vorteil (LS-MWD [95%-KI]: 20,10 [5,27; 34,93]; p=0,0091) zugunsten von BLV

festgestellt werden, der gleichgerichtet zum Haupteffekt war. Der Vorteil war klinisch relevant (SMD [95%-KI]: 0,96 [0,21; 1,71]). Bei Patienten mit Metavir-Score ≥F2 war der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant. Außerdem ergab sich bei dem Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal IFN-Vortherapie (p=0,0399). Bei Patienten ohne eine IFN-Vortherapie konnte ein signifikanter Vorteil (LS-MWD [95%-KI]: 16,01 [4,10; 27,92]; p=0,0093) zugunsten von BLV festgestellt werden, der gleichgerichtet zum Haupteffekt war. Der Vorteil war jedoch nicht klinisch relevant (SMD [95%-KI]: 0,80 [0,18; 1,41]). Bei Patienten mit IFN-Vortherapie der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant. Damit werden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant erachtet.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) Veränderung aus RCT mit dem zbAM (Studie MYR301, FAS)

Endpunkt	BLV			zVT			BLV vs. zVT		
	N[a]	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N[a]	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]	p-Wert des Inter-aktionstest
Veränderung des Hepatitis-spezifischen gesundheitlichen Probleme									
ALT zu Baseline									
<1,5x ULN	10	62,50 (21,51)	25,39 (4,28)	9	58,33 (28,50)	1,35 (4,47)	24,04 [11,33; 36,75] 0,0006	1,70 [0,62; 2,79]	0,0191
≥1,5x ULN	39	54,36 (27,29)	20,66 (3,50)	41	51,07 (30,47)	15,08 (3,41)	5,57 [-4,12; 15,27] 0,2568	0,25 [-0,19; 0,69]	

In allen Studienarmen wurden die Patienten zusätzlich mit BSC behandelt.

a: N beschreibt die Anzahl der Patienten, die in das MMRM eingeschlossen wurden, d. h. alle Patienten mit Baselinewerten und mindestens einer Visite nach Baseline bis Woche 48.

ALT=Alanin-Aminotransferase, BLV=Bulevirtid, BSC=Best Supportive Care, FAS=Full-Analysis-Set, HQLQ=Hepatitis Quality of Life Questionnaire™, KI=Konfidenzintervall, LS-MW=Kleinste-Quadrate-Mittelwert, LS-MWD=Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz, MMRM=Mixed Effect Model Repeat Measurement, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, SD=Standardabweichung, SE=Standardfehler, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, ULN=Oberer Normwert, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für den Endpunkt Veränderung des Hepatitis-spezifischen gesundheitlichen Probleme ergab sich in der Studie MYR301 im vergleichenden Behandlungszeitraum zu Woche 48 eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal ALT zu Baseline (p=0,0191). Bei Patienten mit <1,5x ULN ALT zu Baseline konnte ein Vorteil für BLV festgestellt werden, der gleichgerichtet dem Haupteffekt ist. Der Vorteil ist für Patienten mit <1,5x ULN ALT zu Baseline statistisch signifikant und klinisch relevant (MWD [95%-KI]: 24,04 [11,33; 36,75]; p=0,0006; SMD [95%-KI]: 1,70 [0,62; 2,79]). In der Subgruppe der Patienten mit ≥1,5x ULN ALT zu Baseline liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vor.

Fazit Subgruppenanalysen

Insgesamt ist die Anzahl der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest sehr gering. Bei 424 durchgeführten Subgruppenanalysen und einem Signifikanzniveau von α=0,05 war mit ca. 21 falsch positiven Ergebnissen (Fehler 1. Art) zu rechnen. Tatsächlich sind lediglich 15 statistisch signifikante Interaktionen aufgetreten. Sieben dieser Interaktionen stellten sich aufgrund nicht statistisch signifikanter, nicht klinisch relevanter oder lediglich quantitativ unterschiedlicher Subgruppenergebnisse als nicht fazitrelevant heraus. Weitere drei Subgruppenergebnisse waren aufgrund des Studiensettings bzw. der Subgruppenvariablen erwartbar bzw. erklärbar und entsprechend nicht fazitrelevant. Bei den verbleibenden fünf Interaktionen handelt es sich vermutlich um Zufallsbefunde, da in dem Auftreten der Interaktionen keinerlei Muster besteht, keine Häufung bestimmter Subgruppenvariablen unter den signifikanten Interaktionstests auftrat und außerdem keine medizinisch plausible Rationale für diese Effektmodifikationen vorliegt. Entsprechend werden alle Subgruppenergebnisse als nicht fazitrelevant eingestuft und entsprechend nicht in der Ableitung des Zusatznutzen berücksichtigt.

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).

MYR301

A Multicenter, Open-label, Randomized Phase 3 Clinical Study to Assess Efficacy and Safety of Bulevirtide in Patients with Chronic Hepatitis Delta

Quellen:

- Studienbericht [121]
- Registereinträge [118-120]
- Publikationen [113-117]

Ergänzend dargestellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen:

MYR202

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

Quellen:

- Studienbericht [122]

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*

Nicht zutreffend.

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.***

Nicht zutreffend.

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 4-76: 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 4.3.1.3.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-77: 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.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-78: 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 4-79: 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.

Nicht zutreffend.

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 4-80: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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.***

Nicht zutreffend.

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).

Nicht zutreffend.

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*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 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 4-81: 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.

Nicht zutreffend.

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 4-82: 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 4-83: 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 4-84: 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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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.***

Nicht zutreffend.

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).

Nicht zutreffend.

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*

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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 4-85: 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 4-86: 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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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.***

Nicht zutreffend.

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).

Nicht zutreffend.

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.

Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine umfassende systematische bibliographische Literaturrecherche und Studienregistersuche bestätigt (siehe Abschnitte 4.2.3.2, 4.2.3.3, Anhang 4-A und Anhang 4-B). Außerdem sind alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte valide und patientenrelevante Endpunkte, die auch von der EMA als solche anerkannt wurden. Die Endpunkte wurden in allen für die Zusatznutzenableitung herangezogenen Studien gemäß aktuellen Leitlinien und Standards erfasst und bewertet.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von BLV gegenüber der zVT wurde eine RCT des pharmazeutischen Unternehmers (MYR301) mit dem zbAM eingeschlossen. Die Studie MYR202 entspricht nicht den Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2) und wird nur ergänzend dargestellt. Die Studie MYR301 entspricht aufgrund ihres randomisierten, kontrollierten Designs der Evidenzstufe Ib.

Die Studie MYR301 wurde als mit niedrigen Verzerrungspotenzial eingestuft.

Die fehlende Verblindung von Patienten und Ärzten in der Studie wurde bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials der jeweiligen Endpunkte berücksichtigt.

Die einzelnen Endpunkte zur Wirksamkeit wurden insgesamt als niedrig verzerrt bewertet, da die Bewertung auf Laborparametern basiert und eine Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch

Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auszuschließen ist. Endpunkte, die auf einer Bewertung eines Fragebogens basieren, d. h. gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand HQLQ (SF-36 und Hepatitis-spezifische Fragen) und Symptomatik anhand EQ-VAS, respektive FSS sind als potenziell hoch verzerrt zu bewerten, da eine Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann. Auch unerwünschte Ereignisse sind aus diesem Grund entsprechend als potenziell hoch verzerrt zu bewerten.

Von Endpunkten aus Einzelstudien, die als niedrig verzerrt bewertet wurden, können grundsätzlich Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden, während als hoch verzerrt bewertete Endpunktergebnisse aus Einzelstudien Anhaltspunkte auf einen Zusatznutzen liefern.

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 durch das HDV verursachte chronische Hepatitis D wird als die schwerste Form aller chronischen viralen Hepatitiden angesehen. Im Vergleich zu einer HBV-Monoinfektion ist die

HBV/HDV-Koinfektion mit einer rascheren Entwicklung von klinischen Komplikationen wie Leberzirrhose und einem höheren Risiko für Dekompensation und Tod assoziiert [21, 25-30]. Das relative Risiko, eine Leberzirrhose zu entwickeln, ist bei anti-HDV-positiven Patienten fast viermal höher als bei HBV-monoinfizierten Patienten [29] und eine Zirrhose ist der Hauptrisikofaktor für klinische Spätkomplikationen [33]. Des Weiteren ist die HDV-Infektion ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines HCC [31, 32], und die 5-Jahres-Mortalität von HBV/HDV-Koinfizierten ist doppelt so hoch wie die von HBV-Monoinfizierten [27, 34].

Entsprechend der beschriebenen Krankheitsschwere mit erhöhter Mortalität besteht ein hoher therapeutischer Bedarf im Hinblick auf wirksame antivirale Therapien, der erst mit der Zulassung von BLV am 31. Juli 2020 gedeckt werden konnte [128]. BLV wird angewendet zur Behandlung einer chronischen HDV-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden [1].

BLV blockiert den Eintritt von HDV in Hepatozyten durch die Bindung an und Inaktivierung von NTCP, einem hepatischen Gallensalz-Transporter, der als essentieller HDV-Eintrittsrezeptor dient[21]. Die Inaktivierung der vorhandenen NTCP-Rezeptoren durch BLV ist dabei höchstwahrscheinlich irreversibel. Während bereits infizierte Leberzellen nach und nach apoptotisch werden und absterben oder vom Immunsystem eliminiert werden, werden nicht-infizierte Hepatozyten durch BLV nachhaltig vor einer Infektion mit HDV und den klinischen Folgen der Infektion geschützt.

Bei BLV handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden [2]. Der Orphan-Drug-Status wurde am 29. Mai 2020 durch die EMA bestätigt [3]. Die bedingte (Erst-)Zulassung von BLV im Anwendungsgebiet der erwachsenen Patienten mit HDV-Infektion erfolgte am 31. Juli 2020 und im entsprechenden Nutzenbewertungsverfahren hat der G-BA BLV als Orphan Drug mit Beschluss vom 18. Februar 2021 – befristet bis zum 1. Juni 2025 – einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zugesprochen [4]. Am 18. Juli 2023 hat die EMA die bedingte Zulassung von BLV in eine reguläre umgewandelt [5].

Die aufgrund der Befristung erforderliche Neubewertung von BLV im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde am 18. Juni 2025 vom G-BA aufgrund der Überschreitung der Umsatzgrenze von 30 Millionen Euro (basierend auf dem Apothekenverkaufspreis einschließlich Mehrwertsteuer) über einen Zeitraum von zwölf Kalendermonaten eingestellt (Vorgangsnummer 2025-06-01-D-1205) [6, 7] und eine Neubewertung veranlasst (Start des Verfahrens: 1. September 2025). Unabhängig davon handelt es sich bei BLV weiterhin um ein Orphan Drug.

[21] Da NTCP ebenfalls als essentieller HBV-Eintrittsrezeptor dient, blockiert BLV auch den Eintritt von HBV in Hepatozyten.

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung im Anwendungsgebiet der chronischen HDV-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden, hat am 28. Juni 2023 (Beratungsanforderung 2023-B-098) stattgefunden. Als zVT wird gemäß der G-BA-Beratung BSC angesehen. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet [8].

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Zusatznutzen von BLV gegenüber der zVT BSC für alle relevanten Endpunkte beschrieben. Der Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der RCT MYR301 zugrunde gelegt.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte abgeleitet:

- Mortalität
- Morbidität
  - Kombiniertes Ansprechen (HDV-RNA und ALT-Normalisierung)
  - Symptomatik (EQ-VAS, FSS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HQLQ: SF-36 und Hepatitis-spezifische Fragen)
- UE
  - SUE
  - Schwere UE
  - Therapieabbrüche aufgrund von UE
  - UE von speziellem Interesse
  - UE getrennt nach SOC und PT

Tabelle 4-87: Ausmaß des Zusatznutzen von BLV gegenüber der zVT bei erwachsenen Patienten auf Endpunktebene (MYR301 zum Ende vergleichender Behandlungszeitraum zu Woche 48)

	Effektschätzer bzw. SMD [95%-KI], p-Wert	**Ausmaß des Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen**
Mortalität		
Mortalität	**Anteil verstorbener Patienten** Es ist kein Patient verstorben.	Kein Zusatznutzen ableitbar

	Effektschätzer bzw. SMD [95%-KI], p-Wert	**Ausmaß des Zusatznutzen** **Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen**
Morbidität		
Ansprechen	**Kombiniertes Ansprechen (HDV-RNA und ALT-Normalisierung)** RR: 22,90 [3,21; 163,42], p=0,0018 *Virologisches Ansprechen (HDV-RNA)* RR: 18,73 [4,77; 73,64], p<0,0001 Abfall der Viruslast um ≥2 log_{10} RR: 18,73 [4,77; 73,64], p<0,0001 Nicht-nachweisbare HDV-RNA RR: 13,52 [0,78; 233,76], 0,0733 *Biochemisches Ansprechen* RR: 4,34 [1,95; 9,65], p=0,0003 **Veränderung der HDV-RNA** LS-MWD: -2,60 [-3,09; -2,11], p=<0,0001 SMD: -2,09 [-2,58; -1,60] **Veränderung ALT** LS-MWD: -38,75 [-52,57; -24,92], p=<0,0001 SMD: -1,10 [-1,52; -0,67]	Ausmaß: Erheblicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Symptomatik	**EQ-VAS** *EQ-VAS-Verbesserung* RR: 1,36 [0,74; 2,50], p=0,3191 *EQ-VAS-Veränderung* LS-MWD: 5,31 [0,12; 10,50], p=0,0449 SMD: 0,40 [0,00; 0,80] **FSS** *FSS-Verbesserung* RR: 1,60 [0,90; 2,85], p=0,1103 *FSS-Veränderung* LS-MWD: -0,36 [-0,91; 0,20], p=0,2047 SMD: -0,25 [-0,65; 0,14]	Kein Zusatznutzen ableitbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Allgemeine Lebensqualität	**HQLQ (SF-36) Verbesserung** *Körperlicher Summenscore Verbesserung* RR: 1,39 [0,33; 5,88], p=0,6566 *Psychischer Summenscore Verbesserung* RR: 1,69 [0,77; 3,72], p=0,1915 **HQLQ (SF-36) Veränderung** *Veränderung des körperlichen Summenscore*	Kein Zusatznutzen ableitbar

	Effektschätzer bzw. SMD [95%-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen
	LS-MWD: 1,42 [-0,63; 3,47], p=0,1734 SMD: 0,27 [-0,12; 0,67] *Veränderung des psychischen Summenscore* LS-MWD: 2,60 [-0,49; 5,69], p=0,0979 SMD: 0,33 [-0,07; 0,73]	
Hepatitis-spezifische Lebensqualität	**HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) Verbesserung** *Verbesserung der gesundheitlichen Probleme* RR: 1,39 [0,87; 2,22], p=0,1707 *Verbesserung der Hepatitis-spezifischen gesundheitlichen Probleme* RR: 1,27 [0,86; 1,87], p=0,2317 *Verbesserung der Hepatitis-spezifischen Einschränkungen* RR: 2,08 [0,98; 4,42], p=0,0563 *Verbesserung des positiven Wohlbefindens* RR: 1,04 [0,50; 2,18], p=0,9154 **HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) Veränderung** *Gesundheitliche Probleme Veränderung* LS-MWD: 6,10 [-1,92; 14,12], p=0,1350 SMD: 0,30 [-0,10; 0,70] *Hepatitis-spezifische gesundheitliche Probleme Veränderung* LS-MWD: 9,09 [0,83; 17,35], p=0,0312 SMD: 0,43 [0,03; 0,83] *Hepatitis-spezifische Einschränkungen Veränderung* LS-MWD: 7,60 [0,41; 14,79], p=0,0384 SMD: 0,42 [0,02; 0,81] *Positives Wohlbefinden Veränderung* LS-MWD: 1,39 [-5,92; 8,70], p=0,7074 SMD: 0,08 [-0,32; 0,47]	Kein Zusatznutzen ableitbar
Unerwünschte Ereignisse		
SUE	RR: 2,08 [0,19; 22,23], p=0,5440	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	RR: 1,30 [0,37; 4,56], p=0,6811	
Therapieabbrüche aufgrund von UE	Kein Patient brach die Therapie aufgrund von UE ab	
UE, SUE und schwere UE von speziellem Interesse	Lokale Reaktion an der Injektionsstelle / Reaktionen an der Injektionsstelle[b] RR: 19,76 [1,18; 330,58], p=0,0379 Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes RR: 9,37 [1,23; 71,21], p=0,0306	

	Effektschätzer bzw. SMD [95%-KI], p-Wert	**Ausmaß des Zusatznutzen** **Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen**
	SUE von speziellem Interesse Knochenereignisse und Verlust von Knochendichte (MST): 1 (2,0%) Patient im BLV-Arm Gallensteinbedingte und gallenblasenbedingte Erkrankungen: 1 (2,0) im zVT-Arm Schwere UE von speziellem Interesse Knochenereignisse und Verlust von Knochendichte (MST): 2 (4,1%) Patienten im BLV-Arm	
UE, SUE und schwere UE ohne erkrankungs-bezogene Ereignisse	Jegliche UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse RR: 1,04 [0,87; 1,25], p=0,6691 SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse RR: 2,08 [0,19; 22,23], p=0,5440 Schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse RR: 1,30 [0,37; 4,56], p=0,6811	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Jegliche UE nach SOC und PT[a]	SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort RR: 7,81 [1,88; 32,37], p=0,0046 SOC Erkrankungen des Nervensystems RR: 23,92 [1,45; 395,20], p=0,0265 PT Kopfschmerzen RR: 19,76 [1,18; 330,58], p=0,0379 SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes RR: 9,37 [1,23; 71,21], p=0,0306	
SUE nach SOC und PT[a]	Keine SUE nach SOC und PT mit mindestens 5% Inzidenz in einer der Behandlungsgruppen.	
Schwere UE nach SOC und PT[a]	Keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich schwerer UE nach SOC und PT	

a: Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden an dieser Stelle nur fazitrelevante Ergebnisse (signifikanter und relevanter Unterschied in Gesamtpopulation oder Subgruppe) dargestellt.

b: Ereignisse von speziellem Interesse bezüglich Reaktionen an der Injektionsstelle bzw. lokale Reaktionen an der Injektionsstelle werden im Studienprotokoll sowie im ergänzenden SAP zu Woche 144 auf Basis sich überschneidender Spezifizierungen anhand von Schmerz, Empfindlichkeit, Rötung, Verhärtung, Schwellung bzw. dem HLGT anhand von MedDRA Terms festgelegt. Im Ergebnis handelt es sich um die identischen Patienten mit Ereignis und werden daher gemeinsam berichtet.

ALT=Alanin-Aminotransferase, BLV=Bulevirtid, CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events, EQ-VAS=European Quality of Life Visual Analogue Scale, FSS=Fatigue Severity Scale, HDV=Hepatitis-D-Virus, HQLQ=Hepatitis Quality of Life Questionnaire™, HLGT=High Level Group Term, KI=Konfidenzintervall, LS-MWD=Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, MST=MedDRA Search Term, PT=Preferred Term, RNA=Ribonukleinsäure, RR=Relatives Risiko, SAP=Statistischer Analyseplan, SF=Short Form, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, SOC=Systemorganklasse, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Zusatznutzen von BLV gegenüber der zVT (BSC) beschrieben.

Mortalität

Es ist kein Patient während des vergleichenden Behandlungszeitraums der Studie MYR301 (Woche 48) verstorben.

Insgesamt wird **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Morbidität

Kombiniertes Ansprechen (HDV-RNA und ALT-Normalisierung)

Im Hinblick auf das kombinierte Ansprechen, definiert als nicht-nachweisbare HDV-RNA (<Nachweisgrenze) oder ein Abfall der Viruslast um ≥2 log_{10} IU/mL und Normalisierung der ALT, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BLV (RR [95%-KI]: 22,90 [3,21; 163,42], p=0,0018). Dieser statistisch signifikante Behandlungsunterschied zeigt sich in beiden Teilkomponenten des kombinierten Ansprechens, dem virologischen (RR [95%-KI]: 18,73 [4,77; 73,64], p<0,0001) und dem biochemischen Ansprechen (RR [95%-KI]: 4,34 [1,95; 9,65], p=0,0003), gleichermaßen. Bei 73,5% der Patienten unter BLV konnte mit einem Abfall der Viruslast um ≥2 log_{10} bis Woche 48 (Ende vergleichender Behandlungszeitraum) ein aussagekräftiges virologisches Ansprechen beobachtet werden. Der anhaltende Therapieeffekt wird von einem sich stetig weiter verbesserten kombinierten und biochemischen Ansprechen untermauert. Im nicht-vergleichenden Behandlungszeitraum bis Woche 144 zeigte sich die nachhaltige Wirksamkeit mit 57,1% der mit BLV behandelten Patienten, die sowohl ein virologisches als auch ein biochemisches Ansprechen erreichten. Zudem hat sich der Anteil der Patienten mit einer nicht-nachweisbaren HDV-RNA zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) gegenüber Woche 48 (Ende vergleichender Behandlungszeitraum) mit 28,6% mehr als verdoppelt. Dies spiegelt den Wirkmechanismus von BLV wider, das nicht-infizierte Hepatozyten nachhaltig vor einer Infektion mit HDV und den klinischen Folgen der Infektion schützt.

Des Weiteren bestätigen sich in der kontinuierlichen Analyse (MMRM) bezüglich der Veränderung der HDV-RNA (LS-MWD [95%-KI], p: -2,60 [-3,09; -2,11], p<0,0001, SMD [95%-KI]: -2,09 [-2,58; -1,60]) und der ALT (LS-MWD [95%-KI], p: -38,75 [-52,57; -24,92], p<0,0001, SMD [95%-KI]: -1,10 [-1,52; -0,67]) die statistisch signifikanten und auch klinisch relevanten Vorteile von BLV gegenüber der zVT BSC. In der Betrachtung des Verlaufs der HDV-RNA bis zu Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) zeigt sich ebenfalls einen anhaltenden Rückgang der HDV-RNA und eine nachhaltige ALT-Normalisierung.

Teilkomponente virologisches Ansprechen (HDV-RNA)

Wenn auch das Ziel der Behandlung das Erreichen einer Viruslast der HDV-RNA unter der Nachweisgrenze ist, stellt bereits der Abfall der Viruslast einen klinisch hochrelevanten Aspekt der Therapie dar und weist auf das Wirken der Behandlung hin. Damit ist der statistisch signifikante Abfall der Viruslast unter BLV ein direkt patientenrelevanter Vorteil für die Patienten. Eine nachweisbare und anhaltende Virämie (HDV-RNA in Blut oder Serum) ist mit dem klinisch ungünstigsten Verlauf und den schwerwiegendsten Langzeitfolgen

verbunden [35-39]. Dabei ist eine HDV-Virämie ein unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung von Zirrhose, Dekompensation, HCC und Tod, und eine höhere Viruslast scheint mit höheren Transaminasen und einem schlechteren klinischen Ergebnis verbunden zu sein [33, 40]: So haben Patienten mit HDV-Virämie beispielsweise ein 3,8-fach und 2,6-fach höheres Risiko für leberbedingte Komplikationen und HCC [36]. Des Weiteren gibt es Hinweise dafür, dass die Krankheitsprogression nicht nur direkt mit der Höhe der HDV-Viruslast zusammenhängt, sondern auch auf eine direkte zytotoxische Wirkung des HDV selbst zurückzuführen ist [41, 42]. Umgekehrt hat eine Senkung der Viruslast einen positiven Einfluss auf die Krankheitsprogression und verringert das Risiko für die Entwicklung leberbedingter Komplikationen. Dies ist sowohl biologisch plausibel als auch für die vergleichbaren viralen Infektionen mit HCV und HBV hinreichend belegt [20]. Auch für die Infektion mit HDV gilt die positive Auswirkung der Senkung der Viruslast auf den Krankheitsverlauf als belegt und der Abfall der Virämie ist nachweislich mit klinischen Vorteilen assoziiert [39, 42-46]. Versorgungsdaten bestätigen, dass ein virologisches Ansprechen mit einem Rückgang der HDV-RNA bei den meisten Patienten zu einer Verringerung der entzündlichen Aktivität in der Leber führt [84].

In der Teilkomponente virologisches Ansprechen (HDV-RNA) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BLV (RR [95%-KI]: 18,73 [4,77; 73,64], p<0,0001). Dabei liegt hinsichtlich des Abfalls der Viruslast um ≥2 $\log_{10}$ IU/mL (RR [95%-KI]: 18,73 [4,77; 73,64], p<0,0001) ein statistisch signifikanter Vorteil von BLV vor. Auch der Unterschied hinsichtlich der nicht-nachweisbaren HDV-RNA ist deutlich zugunsten BLV ausgeprägt, zeigt jedoch noch keine statistische Signifikanz, was sich auch mit dem Wirkmechanismus von BLV erklären lässt, der für einen kontinuierliche, nachhaltigen Abfall der Viruslast sorgt. Im weiteren nicht-vergleichenden Beobachtungszeitraum bis Woche 144 wird dieser nachhaltige Behandlungseffekt von BLV mit einem mehr als doppelt so großen Anteil an Patienten mit nicht-nachweisbarer HDV-RNA von 28,6% gegenüber Woche 48 (Ende vergleichender Behandlungszeitraum) sichtbar.

Teilkomponente biochemisches Ansprechen

Der statistisch signifikante Vorteil beim biochemischen Ansprechen unter BLV stellt ebenfalls einen direkt patientenrelevanten Vorteil für die Patienten dar. Erhöhte ALT-Werte bei chronischen Hepatitiden sind assoziiert mit Leberschäden [86-88] sowie einer gesteigerten Nekroinflammation [19, 53], die ursächlich für die Progression der Fibrose ist. Des Weiteren sind erhöhte ALT-Werte mit Langzeitkomplikationen wie Zirrhose und HCC assoziiert [19]. In einer Studie mit Patienten mit chronischer Hepatitis D waren erhöhte ALT-Werte mit der Entstehung einer Fibrose assoziiert (Ishak-Fibrose-Score von 5 bis 6 oder ein histologischer Aktivitätsindex von 8 bis 18; p=0,002) [86]. Hingegen korrelieren auch bei einer Infektion mit HBV niedrige ALT-Werte nachweislich mit verbesserten klinischen Ergebnissen [92] und einer klinisch relevanten Verbesserung der Morbidität [93], wie beispielsweise einer geringeren Progressionsrate zur Zirrhose [53].

Entsprechend sieht auch die EMA den kombinierten Endpunkt aus HDV-RNA-Negativierung oder einem Rückgang der HDV-RNA um ≥2 $\log_{10}$ IU/mL in Verbindung mit einer ALT-

Normalisierung als adäquat an, um den klinischen Nutzen zu beurteilen, und hat BLV auf der Grundlage von Surrogatendpunkt-Daten die Zulassung erteilt [53]. Das kombinierte Ansprechen (HDV-RNA und ALT-Normalisierung) stellt somit in der vorliegenden Indikation einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

In der Teilkomponente biochemisches Ansprechen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von BLV (RR [95%-KI]: 4,34 [1,95; 9,65], p=0,0003). Die nachhaltige Normalisierung der ALT bei den BLV-Patienten zeigt sich auch im weiteren Verlauf im nicht-vergleichenden Behandlungszeitraum bis Woche 144. So steigt deren Anteil von 51,0% zu Woche 48 (Ende vergleichender Behandlungszeitraum) um weitere 8,2 Prozentpunkte auf 59,2% an. Ebenso zeigt sich bei den BLV-Patienten ein anhaltender Abfall der ALT-Werte bis Woche 144.

Es ergibt sich für den Endpunkt kombiniertes Ansprechen (HDV-RNA und ALT-Normalisierung) ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von BLV in der Gesamtpopulation.

Symptomatik

Symptomatik nach EQ-VAS

Es zeigte sich hinsichtlich der Verbesserung (RR [95%-KI]: 1,36 [0,74; 2,50], p=0,3191) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Hinsichtlich der Veränderung (LS-MWD [95%-KI]: 5,31 [0,12; 10,50]) zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von BLV (p=0,0449), der jedoch klinisch nicht relevant war (SMD [95%-KI]: 0,40 [0,00; 0,80]).

Symptomatik nach FSS

Es zeigte sich weder hinsichtlich der Verbesserung (RR [95%-KI]: 1,60 [0,90; 2,85], p=0,1103) noch der Veränderung (LS-MWD [95%-KI], p: -0,36 [-0,91; 0,20], p=0,2047) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Sowohl die EQ-VAS als auch die FSS werden standardmäßig in verschiedenen Indikationen in der Nutzendimension Morbidität als Maß für den Gesundheitszustand, respektive zur Erfassung des Symptoms Fatigue bei der Beurteilung des Zusatznutzens als valides Instrument anerkannt [67, 68, 104].

Insgesamt wird **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

HQLQ (SF-36) Verbesserung

Es zeigte sich weder hinsichtlich der Verbesserung des körperlichen Summenscores (RR [95%-KI]: 1,39 [0,33; 5,88], p=0,6566) noch des psychischen Summenscores (RR [95%-KI]: 1,69 [0,77; 3,72], p=0,1915) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

HQLQ (SF-36) Veränderung

Es zeigte sich weder hinsichtlich der Veränderung des körperlichen Summenscores (LS-MWD [95%-KI], p; 1,42 [-0,63; 3,47], p=0,1734) noch des psychischen Summenscores (LS-MWD [95%-KI], p; 2,60 [-0,49; 5,69], p=0,0979]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) Verbesserung

Es zeigte sich in keiner der vier Skalen hinsichtlich der Verbesserung der gesundheitlichen Probleme (RR [95%-KI]: 1,39 [0,87; 2,22], p=0,1707), des positiven Wohlbefindens (RR [95%-KI]: 1,04 [0,50; 2,18], p=0,9154), der Hepatitis-spezifischen gesundheitlichen Probleme (RR [95%-KI]: 1,27 [0,86; 1,87], p=0,2317) und der Hepatitis-spezifischen Einschränkungen (RR [95%-KI]: 2,08 [0,98; 4,42], p=0,0563) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

HQLQ (Hepatitis-spezifische Fragen) Veränderung

Es zeigte sich in den beiden Skalen hinsichtlich der Veränderung bei den gesundheitlichen Problemen (LS-MWD [95%-KI], p; 6,10 [-1,92; 14,12], p=0,1350) und beim positiven Wohlbefinden (LS-MWD [95%-KI], p; 1,39 [-5,91; 8,70], p=0,7074) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Hinsichtlich der Skala Hepatitis-spezifische gesundheitliche Probleme (LS-MWD [95%-KI]: 9,09 [0,84; 17,35]) war der Unterschied statistisch signifikant (p=0,0312), jedoch klinisch nicht relevant (SMD [95%-KI]: 0,43 [0,03; 0,83]). In der Skala Hepatitis-spezifische Einschränkungen (LS-MWD [95%-KI]: 7,60 [0,41; 14,79]) war der Unterschied ebenso statistisch signifikant (p=0,0384), aber nicht klinisch nicht relevant (SMD [95%-KI]: 0,42 [0,02; 0,81]).

Die Erhebung der Lebensqualität gehört zu den patientenrelevanten Zielgrößen [13].

Insgesamt wird **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Unerwünschte Ereignisse

Einleitend ist darauf hinzuweisen, dass die hier dargestellte und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Studie MYR301 (ebenso wie die ergänzend dargestellte Studie MYR202) in einem offenen Studiendesign durchgeführt wurde, welches sich durch tägliche Injektionen im Interventionsarm naturgemäß und ethisch vertretbar ergeben hat. In diesem Zusammenhang muss bei der Bewertung der vorliegenden Daten und der konsekutiven Nutzenableitung grundsätzlich der Design- und damit behandlungsimmanente Bias im Hinblick auf die unerwünschten Ereignisse berücksichtigt werden.

- **Reporting Bias:** Bei offenem Studiendesign ist den Patienten bekannt, ob sie eine neue, ihnen unbekannte Therapie oder keine Therapie einnehmen, respektive im Kontrollarm der Studie sind. Da sich Patienten unter einer neuen Therapie naturgemäß deutlich intensiver und auch kritischer beobachten, ist ein sogenannter Reporting Bias hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse in Betracht zu ziehen. Dieses Phänomen wurde zudem in verschiedenen Studien belegt und ist auch als „Nocebo"-Effekt bekannt. Des Weiteren ist zu beachten, dass auch den Behandlern, die die UE erfassen, die Zuteilung der Patienten bekannt ist.
- **Information Bias:** Ebenfalls zu berücksichtigen ist ein Information Bias durch die ärztliche Patientenaufklärung. Dieser Information Bias wurde unter anderem am Beispiel der abnormen Träume aus dem Anwendungsgebiet HIV eindrücklich belegt [129]. In der Studie GS-US-236-0102 (im Folgenden: GS102) wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von EVG/COBI/FTC/TDF bei nicht-vorbehandelten Patienten mit EFV/FTC/TDF verglichen; in der identisch designten Studie GS103 war der Komparator ein Regime aus ATV/r mit FTC/TDF. Entsprechend der Vergleichstherapie umfasste die Patientenaufklärung der Studie GS102 das potenzielle Auftreten zentralnervöser Nebenwirkungen, darunter abnorme Träume. Die Patientenaufklärung in der Studie GS-US-236-0103 (im Folgenden GS103) hingegen beinhaltete keine zentralnervösen Nebenwirkungen, da diese unter ATV/r+FTC/TDF keine Bedeutung haben. Vergleicht man Inzidenz und Prävalenz des Auftretens abnormer Träume in beiden Studien, zeigen sich deutliche Unterschiede (siehe Abbildung 30): Während die Inzidenz abnormer Träume im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm in der Studie GS102 zu Woche 96 bei 8% liegt, geben im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm in der Studie GS103 lediglich 1% der Patienten das Vorliegen abnormer Träume an. Bei gleichem Studiendesign und gleichem Prüfregime ist der deutliche Unterschied hier klar auf die Patientenaufklärung zurückzuführen.

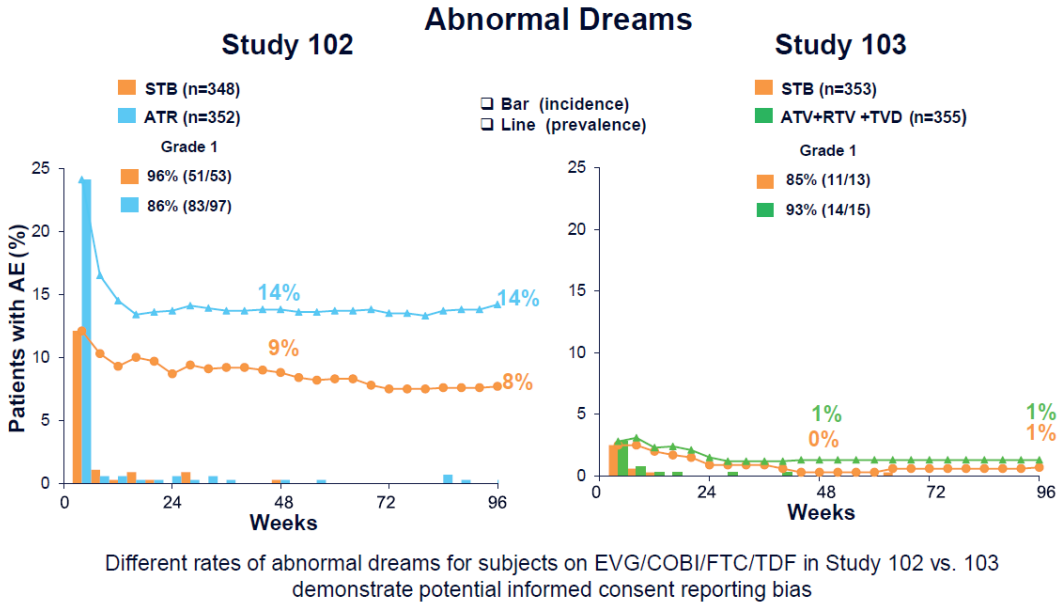

Abbildung 30: Inzidenz und Prävalenz des Auftretens abnormer Träume in den Studien GS102 (EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF) und GS103 (EVG/COBI/FTC/TDF vs. ATV/r+FTC/TDF)
Quelle: [129]

Die beschriebenen Phänomene sind grundsätzlich bei offenem Studiendesign zu erwarten und bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

SUE

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 2,08 [0,19; 22,23], p=0,5440).

Schwere UE

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,30 [0,37; 4,56], p=0,6811).

Therapieabbrüche aufgrund von UE

Kein Patient brach die Therapie aufgrund von UE ab.

Jegliche UESI

Lokale Reaktion an der Injektionsstelle/Reaktionen an der Injektionsstelle

Bei dem UESI Reaktion an der Injektionsstelle zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BLV (RR [95%-KI]: 19,76 [1,18; 330,58], p=0,0379). Der Unterschied ist zwar formal statistisch signifikant zuungunsten von BLV, allerdings basiert dieses Ergebnis auf der Tatsache, dass BLV in Form einer subkutanen Injektion appliziert werden muss, während unter zVT keine Injektionen vorgenommen wurden. Das Ergebnis ist entsprechend Applikationsform-immanent, nicht Substanz-assoziiert und somit erwartbar. Im weiteren Verlauf der Behandlung trat zu Woche 144 (Ende nicht-

vergleichender Behandlungszeitraum) nur ein weiteres Ereignis auf. Bei Injektionen muss per se und unabhängig von der applizierten Substanz mit dem Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle gerechnet werden; dies muss gegen die Vorteile hinsichtlich der Wirksamkeit und der systemischen Verträglichkeit abgewogen werden. Keines der aufgetretenen Ereignisse war schwerwiegend, schwer oder führte zum Abbruch der Therapie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Es zeigte sich bezüglich der SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BLV (RR [95%-KI]: 9,37 [1,23; 71,21], p=0,0306). Im weiteren Verlauf wurde bei vier weiteren Patienten ein Ereignis der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes bis Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) beobachtet.

Der signifikante Behandlungsunterschied zeigte sich nur bei der Betrachtung der UE aller Grade/jeglichen Schweregrades nach SOC und PT. Der Behandlungsunterschied in der SOC wird fast ausschließlich von dem Unterschied hinsichtlich des PT Pruritus getrieben, der jedoch nicht statistisch signifikant ist. Keines dieser Ereignisse wurde als schwer oder schwerwiegend eingestuft oder hat zum Abbruch der Behandlung geführt. Es handelt sich um milde und gut behandelbare Ereignisse, es kamen nach Woche 48 (Ende vergleichender Behandlungszeitraum) bis Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) keine weiteren Patienten mit Ereignissen zur PT Pruritus hinzu.

Durch die Bindung von BLV an NTCP, einem hepatischen Gallensalz-Transporter, der als essentieller HDV-Eintrittsrezeptor dient, wird dieser inaktiviert und es kommt in der Folge zu verminderter Wiederaufnahme von konjugierten Gallensäuren in die Leber und einer entsprechenden Erhöhung des Gallensäurespiegels. Es wurde allgemein davon ausgegangen, dass Pruritus unter anderem eine Folge eines erhöhten Gallensäurespiegels sein kann, wie er häufig bei einer Cholestase auftritt [130, 131]. Allerdings wird die Beteiligung von Gallensäuren als Auslöser von Pruritus vermehrt in Frage gestellt, respektive ist ihre Rolle im Zusammenhang mit Cholestase-bedingtem Pruritus noch nicht eindeutig geklärt. Mehrere klinische Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen Gallensalzen in Serum, Urin oder Haut und der Intensität des Pruritus zeigen [131]. In den Studien zu BLV kann die Korrelation von Gallensäuren mit dem Auftreten von Pruritus explizit nicht bestätigt werden, da alle Fälle von Gallensäureerhöhungen im Zusammenhang mit der BLV-Behandlung klinisch asymptomatisch waren. Es wurden insbesondere kein Juckreiz und kein Bilirubinanstieg beobachtet [9]. Auch in einer Untersuchung an gesunden Probanden konnte unter BLV-Behandlung keine Assoziation zwischen der Erhöhung der Gallensäuren mit klinischen Symptomen wie Pruritus nachgewiesen werden [130]. Ebenso zeigen sich bei Patienten mit einem angeborenen NTCP-Mangel, die einen extrem erhöhten Gallensäurespiegel aufweisen, keine klinischen Anzeichen von Pruritus [131]; des Weiteren zeigt sich hier, dass Hilfstransporter in der Lage sind, den enterohepatischen Kreislauf im Falle einer NTCP-Inaktivierung aufrechtzuerhalten [132]. Die Erhöhung des Gallensäurespiegels durch BLV aufgrund der selektiven Inaktivierung von NTCP ist entsprechend nicht mit einer cholestatischen Situation vergleichbar, bei der es zu einer weniger selektiven Beeinträchtigung

der Wiederaufnahme der Gallensäuren und anderen Substanzen wie Glykoproteinen, Lipiden oder Bilirubin in die Leber kommt [130].

Grundsätzlich ist im Hinblick auf den in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aufgetretenen PT Pruritus anzumerken, dass die Patienten im Rahmen der Einverständniserklärung für die Studie darauf hingewiesen wurden, dass Pruritus unter einer Therapie mit BLV häufig (≥1/100 bis <1/10) auftreten kann. Im Hinblick auf diese Patientenaufklärung (Information Bias) und die Tatsache, dass den Patienten aufgrund des offenen Studiendesigns bekannt war, ob sie BLV erhielten (Reporting Bias), kann ein Einfluss dieser Faktoren auf die gemeldeten Ereignisse hier nicht ausgeschlossen werden.

Schwerwiegende und schwere UESI

Lediglich bei einem Patienten unter BLV kam es innerhalb der ersten 48 Wochen (Ende vergleichender Behandlungszeitraum) zu einem SUE Knochenereignisse und Verlust von Knochendichte (MST). Im weiteren Verlauf (Woche 144 – Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) kam es zu keinem weiteren Ereignis. Ein SUE Gallensteinbedingte und gallenblasenbedingte Erkrankungen trat bei einem Patienten unter zVT innerhalb der ersten 48 Wochen auf. Außerdem kam es nur bei zwei BLV-Patienten innerhalb der ersten 48 Wochen zu einem schweren UE bei dem UESI Knochenereignisse und Verlust von Knochendichte (MST); im weiteren Verlauf (Woche 144 – Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) kam es zu keinem weiteren Ereignis. Ansonsten traten keine weiteren schweren oder schwerwiegenden UESI auf.

UE, SUE und schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse

Es zeigte sich weder bei den UE (RR: 1,04 [0,87; 1,25], p=0,6691) noch bei den SUE (RR: 2,08 [0,19; 22,23], p=0,5440) oder den schweren UE (RR: 1,30 [0,37; 4,56], p=0,6811) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Jegliche UE nach SOC und PT

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BLV (RR [95%-KI]: 7,81 [1,88; 32,37], p=0,0046).

Der Hauptteil der Ereignisse unter dieser SOC basiert primär auf Problemen an der Injektionsstelle, die wie bereits beschrieben, Applikationsform-immanent und nicht Substanz-assoziiert sind. Zudem wurden die Ereignisse dieser SOC als UESI genauer untersucht und umfassend dargestellt. Von besonderer Bedeutung ist, dass keines dieser Ereignisse als schwerwiegend oder schwer eingestuft wurde, der signifikante Behandlungsunterschied zeigte sich nur bei der Betrachtung der UE aller Grade/jeglichen Schweregrades nach SOC und PT. Der häufigste PT unter dieser SOC war Fatigue (BLV vs. zVT: 10,2% vs. 2,0%), bei dem jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied besteht. Die weiteren Ereignisse dieser SOC traten bei lediglich einem oder zwei Patienten auf (u. a. Asthenie, Schüttelfrost, grippeähnliche Erkrankung). Ein tatsächlicher klinischer und patientenrelevanter Nachteil von BLV im

Vergleich zur zVT hinsichtlich Fatigue, die in der vorliegenden Indikation auch zu den erkrankungsbezogenen UE gehört, hätte sich im Übrigen im Weiteren auch in der Bewertung des FSS gezeigt.

Wie bereits für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes beschrieben, wurden die Patienten im Rahmen der Einverständniserklärung für die Studie ebenfalls darauf hingewiesen, dass genau diese Nebenwirkungen (Fatigue, Asthenie, grippeähnliche Erkrankung) unter einer Therapie mit BLV häufig (≥1/100 bis <1/10) auftreten können. Im Hinblick auf diese Patientenaufklärung (Information Bias) und die Tatsache, dass den Patienten aufgrund des offenen Studiendesigns bekannt war, ob sie BLV erhielten (Reporting Bias), kann ein Einfluss dieser Faktoren auf die gemeldeten Ereignisse auch hier nicht ausgeschlossen werden.

Alle aufgetretenen Ereignisse in dieser SOC sind in der Regel gut behandelbar und keines der Ereignisse führte zu einem Abbruch der Behandlung.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Es zeigte sich bezüglich der SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BLV (RR [95%-KI]: 23,92 [1,45; 395,20], p=], 0,0265).

- PT Kopfschmerzen:

  Im PT zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BLV (RR [95% KI]: 19,76 [1,18; 330,58], p=0,0379).

Der Behandlungsunterschied in der SOC wird fast ausschließlich von dem Unterschied hinsichtlich des PT Kopfschmerz getrieben. Der signifikante Behandlungsunterschied zeigte sich nur bei der Betrachtung der UE aller Grade/jeglichen Schweregrades nach SOC und PT. Keines dieser Ereignisse wurde als schwer oder schwerwiegend eingestuft oder hat zum Abbruch der Behandlung geführt. Die beobachteten Effekte der Ereignisse zum PT Kopfschmerzen wurden in einer zusätzlichen Analyse näher betrachtet und bezüglich des Zeitpunkts des Auftretens und der Dauer des Ereignisses genauer untersucht. Im Median traten Kopfschmerzen noch vor Woche 14 auf, der Mittelwert lag bei 16,4 Wochen. Die Dauer war im Median lediglich weniger als ein Tag und im Mittel 2 Tage (0,4 Wochen mit einer SD von 0,71 Wochen) mit maximal 2,9 Wochen Dauer. Es handelt sich hierbei folglich insgesamt um singuläre, milde, transiente und gut behandelbare Ereignisse, die in der Folge auch nicht zu einem Abbruch der Behandlung führen. Bei Betrachtung der Ergebnisse bis Woche 144 (Ende nicht-vergleichender Behandlungszeitraum) kam zudem nur ein weiterer Patient mit einem Ereignis zum PT Kopfschmerzen hinzu.

Auch bezüglich der SOC Erkrankungen des Nervensystems ist anzumerken, dass die Patienten im Rahmen der Einverständniserklärung für die Studie darauf hingewiesen wurden, dass Kopfschmerzen unter einer Therapie mit BLV häufig (≥1/100 bis <1/10) auftreten können (Information Bias) und dass den Patienten aufgrund des offenen Studiendesigns bekannt war, ob sie BLV erhielten (Reporting Bias). Ein Einfluss dieser Faktoren auf die gemeldeten

Ereignisse kann auch hier nicht ausgeschlossen werden, zudem werden insbesondere Kopfschmerzen in vielen klinischen Studien erfasst und als mögliche Nebenwirkung erhoben.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)

Es zeigte sich bezüglich der SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von BLV (RR [95%-KI]: 9,37 [1,23; 71,21], p=0,0306). Die Ereignisse dieser SOC sind als UESI umfassend betrachtet und berichtet.

SUE nach SOC und PT

Es trat keine SUE nach SOC und PT mit mindestens 5% Inzidenz in einer der Behandlungsgruppen auf.

Schwere UE nach SOC und PT

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen bei den schweren UE nach SOC und PT.

Insgesamt sind im Rahmen der UE nach SOC und PT keine neuen schweren oder schwerwiegenden Sicherheitssignale zu den bereits bekannten aufgetreten [1].

Fazit UE

Weder bei den SUE noch bei den schweren UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Therapiearmen, des Weiteren brach kein Patient aufgrund von UE die Therapie ab. Die aufgetretenen UE waren insgesamt mild und transient und waren nur bei der Betrachtung der UE aller Grade/jeglichen Schweregrades nach SOC und PT statistisch signifikant. Die sehr gute Verträglichkeit von BLV hat sich in mittlerweile vier Jahren klinischer Erfahrung bestätigt und BLV kann auch bei fortgeschrittener kompensierter Leberzirrhose sicher angewendet werden [10, 21].

Bei dem UE von speziellem Interesse Reaktion an den Injektionsstelle ist der Unterschied zwar formal statistisch signifikant zuungunsten von BLV, allerdings basiert dieses Ergebnis auf der Tatsache, dass unter zVT keine Injektionen vorgenommen wurden und ist entsprechend Studiendesign-immanent und somit erwartbar. Ereignisse der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes werden unter BLV häufiger berichtet als unter zVT, der Behandlungsunterschied in der SOC wird fast ausschließlich von dem Unterschied hinsichtlich des PT Pruritus getrieben, der jedoch nicht statistisch signifikant ist. Zudem wurde keines der Ereignisse als schwer oder schwerwiegend eingestuft oder hat zum Abbruch der Behandlung geführt. Insgesamt spiegelt sich dies auch in der Betrachtung der UE aller Grade nach SOC und PT in der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort wider, in der vor allem unterschiedliche PT bezüglich der Injektionsstelle auftraten und die entsprechend statistisch signifikant zuungunsten von BLV ist. Bei Injektionen muss per se mit dem Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle gerechnet werden; dies muss gegen die ausgeprägten Vorteile insbesondere hinsichtlich der antiviralen Wirksamkeit mit Vermeidung schwerer klinischer Langzeitfolgen oder der systemischen Verträglichkeit abgewogen werden.

Bei der Beurteilung der wenigen und erwartbaren UE in der Studie MYR301 mit signifikantem Behandlungsunterschied kommt als wesentlicher Faktor noch hinzu, dass in der Studie der Vergleich der aktiven Substanz BLV mit BSC betrachtet wird. BSC umfasste aufgrund des Fehlens zugelassener Therapieoptionen primär symptomatische Therapieansätze, die aber vor allem im Wesentlichen genauso auch im BLV-Arm angewendet wurde. Somit wurde die Gabe von BLV schlussendlich mit keiner Therapie verglichen, womit das häufigere Auftreten therapieassoziierter UE bei Patienten unter der Behandlung mit BLV naturgemäß erwartbar war – dies nicht nur im Hinblick auf die Reaktionen an der Injektionsstelle. Denn bei einer Behandlung mit einer aktiven Substanz sind generell mehr therapieassoziierte UE zu erwarten als bei Einnahme einer symptomatisch orientierten Therapie, respektive keiner Therapie.

Des Weiteren spiegelt sich die Patientenaufklärung zum Nutzen-Risiko-Verhältnis in der hier vorliegenden Studie in den berichteten UE ebenfalls teils deutlich wider, so dass hier von einem aufklärungsbedingten Reporting und Information Bias auszugehen ist. Zusätzlich sind in der Studie keine neuen schweren oder schwerwiegenden Sicherheitssignale zu den bereits bekannten aufgetreten [1].

Die aufgetretenen UE in der Studie MYR301 werden vor diesem Hintergrund insgesamt als nicht patientenrelevant eingestuft und es zeigt sich im Grunde kein Unterschied zu BSC. Vor diesem Hintergrund wird insgesamt **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Ein Hauptziel in der Therapie chronischer Viruserkrankungen ist die Senkung von Morbidität und Mortalität über die Reduktion der Viruslast, dies idealerweise durch die vollständige Elimination des Virus im Sinne einer Heilung, oder aber zumindest eine möglichst vollständige und dauerhafte Senkung der Viruslast [15-19]. Das Ziel der antiviralen Behandlung der viralen Hepatitis ist insbesondere die Vermeidung von leberbedingten Komplikationen wie Leberfibrose, Leberzirrhose, Leberdekompensation, Entwicklung eines HCC und leberbedingtem Tod [20, 21].

Mit BLV steht für HDV-infizierte Patienten eine wirksame antivirale und verträgliche Substanz zur Therapie ihrer sehr aggressiven Erkrankung zur Verfügung. Im vorliegenden Anwendungsgebiet bestätigen zusätzlich Daten aus der Versorgung die Sicherheit und Wirksamkeit von BLV bei Patienten mit chronischer HDV-Infektion auch außerhalb von klinischen Studien, einschließlich bei Patienten mit fortgeschrittener kompensierter Zirrhose [10, 21]. Ein virologisches Ansprechen mit einem Rückgang der HDV-RNA führt bei den meisten Patienten zu einer Verringerung der entzündlichen Aktivität in der Leber, die sich in einer ALT-Normalisierung zeigt [84].

Es ist zu betonen, dass es sich bei der chronischen HDV-Infektion um eine seltene Erkrankung handelt, was aufgrund der geringen Anzahl Betroffener und somit potenzieller Studienteilnehmer eine besondere Herausforderung bei der Durchführung aussagekräftiger Studien darstellt. Mit der Studie MYR301 konnte trotzdem eine RCT durchgeführt und somit eine Studie von hoher Evidenzgüte und Aussagekraft für die Nutzenbewertung vorgelegt werden. Die Vorteile der Behandlung mit BLV spiegeln sich in deutlichen und großen Effekten

wider, die trotz des vergleichsweise kleinen Patientenkollektivs gezeigt werden konnten. Des Weiteren ist unter Berücksichtigung der Wirkungsweise von BLV anzumerken, dass sich diese signifikanten positiven Effekte bereits nach einer Therapiedauer von 48 Wochen zeigen und im Verlauf der weiteren Behandlung mit BLV noch steigern. Die Ergebnisse der Studie MYR301 belegen die Wirksamkeit von BLV im Hinblick auf das kombinierte Ansprechen mit bisher im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht erreichtem virologischen (HDV-RNA) und biochemischen Ansprechen (ALT-Normalisierung), das nicht nur anhaltend ist, sondern im Verlauf der Behandlung noch weiter ansteigt.

Diese positiven therapeutischen Effekte von BLV gehen mit einer unveränderten Lebensqualität und gleichzeitig guter Verträglichkeit einher. Die besonders gute Versorgung und Betreuung der Patienten im Studiensetting führt potenziell zu einer besseren Lebensqualität in beiden Studienarmen, sodass die beobachteten Skalenwerte im Verlauf und die Effekte zwar eine größere Verbesserung unter BLV vermuten lassen, was sich jedoch nicht statistisch zeigen lässt. Die aufgetretenen UE waren erwartbar, respektive erklärbar, mild und transient. Im Hinblick auf SUE, schwere UE, SUE und schwere UE nach SOC und PT zeigten sich keine signifikanten Behandlungsunterschiede und es kam zu keinen Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Somit deckt BLV den bislang ungedeckten hohen therapeutischen Bedarf für Patienten mit chronischer HDV-Infektion.

Insgesamt zeigt BLV für die Patienten mit einer chronischen HDV-Infektion eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Deshalb wird für BLV in dieser Population ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

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 4-88: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit einer chronischen HDV-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
HDV=Hepatitis-D-Virus, RNA=Ribonukleinsäure	

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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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 2005[22], Molenberghs 2010[23]). 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) (Burzykowski 2006[24]) 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 2006[25]) 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.

In der vorliegenden Indikation werden die Surrogatparameter virologisches Ansprechen (HDV-RNA) und biochemisches Ansprechen zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

[22] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[23] 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.
[24] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[25] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Virologisches Ansprechen (HDV-RNA)

Ein Hauptziel in der Therapie chronischer Viruserkrankungen ist die Senkung von Morbidität und Mortalität über die Reduktion der Viruslast, dies idealerweise durch die vollständige Elimination des Virus im Sinne einer Heilung, oder aber zumindest eine möglichst vollständige und dauerhafte Senkung der Viruslast [15-19]. Das Ziel der antiviralen Behandlung der viralen Hepatitis ist insbesondere die Vermeidung von leberbedingten Komplikationen wie Leberfibrose, Leberzirrhose, Leberdekompensation, Entwicklung eines HCC und leberbedingtem Tod [20, 21].

Im Gegensatz zu anderen RNA-Viren besitzt HDV keine eigene HDV-RNA-Polymerase, sondern ist für seine Replikation auf die RNA-Polymerase des Wirts angewiesen. Die einzige enzymatische Aktivität von HDV selbst wird durch Ribozyme vermittelt. Entsprechend kann die Therapie der HDV-Infektion nicht wie bei anderen Formen der chronischen Virushepatitis auf die HDV-RNA-Polymerase abzielen. Dies erschwert die Entwicklung antiviraler Medikamente gegen HDV, die analog zur antiviralen Therapie der HCV-Infektion eine sofortige hohe Wirksamkeit zeigen [22].

Die chronische Hepatitis D gilt als die schwerste und aggressivste Form der chronischen viralen Hepatitiden [21]. Ungeachtet dessen treten die Virus-bedingten schwerwiegenden klinischen Folgen einer viralen Hepatitis wie Zirrhose, HCC oder Tod auch bei einer HDV-Infektion oft erst nach Jahren auf. Entsprechend kann die Wirksamkeit und der klinische Nutzen einer antiviralen Therapie im zeitlichen Rahmen von klinischen Therapie-Studien in der Regel nicht erfasst werden. Surrogatparameter, die den Krankheitsverlauf vorhersagen können, respektive valide Surrogatendpunkte ermöglichen in solchen Fällen Rückschlüsse auf die Wirkung einer Therapie auf einen klinischen Endpunkt von Interesse [23].

Eine Infektion mit HDV ist nur zusammen mit dem HBV möglich, wobei bereits eine HBV-Monoinfektion mit dem Risiko für die Entstehung von Leberzirrhose und HCC assoziiert ist [15]. Eine chronische HBV-Infektion wird für über 50% aller HCC-Fälle ursächlich verantwortlich gemacht und das Lebenszeitrisiko, eine Zirrhose und/oder ein HCC zu entwickeln, liegt bei 15-40%. Das Risiko für ein HCC ist dabei bei Patienten mit Zirrhose deutlich erhöht [24]. Bei HBV-Infizierten ist eine nachhaltige bzw. dauerhafte HBV-DNA-Suppression durch eine antivirale Therapie mit der Verhinderung von Leberzirrhose, hepatischer Dekompensation, HCC, Lebertransplantation und Tod assoziiert [15].

Eine chronische HDV-Infektion ist mit einem im Vergleich zur HBV-Monoinfektion weiter erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose und Dekompensation, sowie weiterer hepatischer Komplikationen einschließlich der Entwicklung eines HCC und Tod assoziiert [25-32]: So ist das relative Risiko, eine Leberzirrhose zu entwickeln, bei anti-HDV-positiven Patienten fast viermal höher als bei HBV-monoinfizierten Patienten [29] und eine Zirrhose ist der Hauptrisikofaktor für klinische Spätkomplikationen [33]. Des Weiteren ist die HDV-Infektion ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines HCC [31, 32], und die 5-Jahres-Mortalität von HBV/HDV-Koinfizierten ist doppelt so hoch wie die von HBV-Monoinfizierten [27, 34].

Den meisten Studien zufolge ist eine nachweisbare und anhaltende Virämie (HDV-RNA in Blut oder Serum) mit dem klinisch ungünstigsten Verlauf und den schwerwiegendsten Langzeitfolgen verbunden [35-39]. Eine HDV-Virämie ist ein unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung von Zirrhose, Dekompensation, HCC und Tod, und eine höhere Viruslast scheint mit höheren Transaminasen und einem schlechteren klinischen Ergebnis verbunden zu sein [33, 40]. Patienten mit HDV-Virämie haben beispielsweise ein 3,8-fach und 2,6-fach höheres Risiko für leberbedingte Komplikationen und HCC [36]. Des Weiteren gibt es auch Hinweise, dass die Krankheitsprogression nicht nur direkt mit dem Grad der HDV-Virämie zusammenhängt, sondern auch auf eine direkte zytotoxische Wirkung des HDV selbst zurückzuführen ist [41, 42].

Umgekehrt hat eine Senkung der Viruslast ebenso wie eine durch die Normalisierung der ALT reduzierte Hepatitis (Nekroinflammation, siehe Biochemisches Ansprechen) einen positiven Einfluss auf die Krankheitsprogression und führt zu einem verringerten Risiko für die Entwicklung leberbedingter Komplikationen. Dies ist biologisch plausibel und für HCV/HBV hinreichend belegt [20]. Auch im Hinblick auf eine HDV-Infektion gilt die positive Auswirkung der Senkung der Viruslast auf den Krankheitsverlauf als belegt: So ist der der Abfall der Viruslast mit klinischen Vorteilen assoziiert: Studien mit Interferon alfa konnten nicht nur zeigen, dass ein Abfall der Viruslast zu einer klinischen Verbesserung führt [39, 42-44], sondern auch, dass Patienten, die zwei Jahre nach Ende der Therapie noch HDV-RNA negativ waren, im Vergleich zu den anderen Patienten eine geringere Wahrscheinlichkeit aufwiesen, aufgrund einer Lebererkrankung zu versterben (p=0,032) oder leberbedingte Komplikationen zu entwickeln (p=0,006) [45]. Eine retrospektive Analyse der kontrollierten, prospektiven HIDIT-I nach zehn Jahren zeigte, dass der Rückgang der leberbedingten Komplikationen (hepatische Dekompensation, HCC, Lebertransplantation, und leberbedingter Tod) mit der HDV-RNA-Negativierung sowohl zu einem beliebigen Zeitpunkt (p<0,01) als auch zur letzten Visite in Bezug stand (p=0,02) [46].

Auch eine Langzeitanalyse mit 648 Patienten aus 14 Zentren in 11 Ländern des HDIN-Registers mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,4 Jahren bestätigt nicht nur den schweren Krankheitsverlauf der Hepatitis D, sondern liefert weitere Belege dafür, dass die HDV-Virämie ein Hauptrisikofaktor für das Fortschreiten der Erkrankung ist. Alle Patienten mussten seit mindestens sechs Monaten HBsAg- und Anti-HDV-positiv sein, des Weiteren mussten sie eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 6 Monaten haben. Während des Beobachtungszeitraums entwickelten 195 Personen (32%) mindestens ein leberbezogenes Ereignis – definiert als Dekompensation, HCC, Lebertransplantation oder leberbezogene Mortalität – nach durchschnittlich 3,5 ± 3,3 Jahren. In der Kaplan-Meier-Analyse war dabei eine Zirrhose bei Studienbeginn (p<0,01) mit einem schlechteren klinischen Langzeitergebnis verbunden. Hingegen zeigten Patienten mit nicht nachweisbarer HDV-RNA zu Studienbeginn (p=0,025) und während der Nachbeobachtungszeit (p<0,01) sowie mit vorheriger IFN-Behandlung oder einer IFN-Behandlung während der Nachbeobachtungszeit (p<0,01) einen günstigen klinischen Verlauf [47].

In einer weiteren multizentrischen, nationalen Kohortenstudie wurden retrospektiv klinische Verlaufsdaten von insgesamt 162 belgischen Patienten mit HBV-/HDV-Koinfektion aus dem Zeitraum von 2001 bis 2023 analysiert. Einschlusskriterien umfassten eine nachgewiesene HBsAg- oder HBV-DNA-Positivität, in Kombination mit Anti-HDV- oder HDV-RNA-Nachweis, sowie mindestens einem dokumentierten Verlaufskontrolltermin. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 6,2 Jahre. Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung wiesen 68 von 152 Patienten (44,7%) bereits eine fortgeschrittene Leberfibrose auf. Während der Nachbeobachtungszeit entwickelten 40 Patienten (24,7%) mindestens eine schwerwiegende leberbezogene Komplikation. In multivariaten Analysen konnte neben weiteren Markern für die Schwere der Lebererkrankung die HDV-RNA-Positivität zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung als unabhängiger Risikofaktoren für schwere leberbezogene Komplikationen identifiziert werden. HDV-RNA-positive Patienten hatten ein 4,7-fach höheres Risiko für schwerwiegende leberbezogene Ereignisse als Patienten mit nicht nachweisbarer HDV-RNA: Die kumulative Gesamtinzidenz schwerer leberbezogener Ereignisse nach HDV-RNA-Status bei der letzten Untersuchung war bei HDV-RNA positiven Patienten signifikant erhöht (p=0,001). Die HDV-RNA-Positivität blieb in allen untersuchten multivariaten Modellen unabhängig mit den Behandlungsergebnissen assoziiert [48].

Weitere Untersuchungen zur Bedeutung der HDV-Viruslast im Hinblick auf das Auftreten von leberbezogenen Ereignissen bei HDV-infizierten Patienten wurden kürzlich auf dem EASL-Kongress 2025 präsentiert. Dabei handelt es sich um eine große Kohorte von Anti-HDV-positiven Patienten aus einer retrospektiven, multizentrischen Real-World-Studie, die Patienten aus sechs EU-Zentren (Bukarest, Hannover, London, Lyon, Mailand und Stockholm) des D-SOLVE-Konsortiums einschließt. Diese wurden in einer Längsschnittanalyse im Median 55 Monate lang beobachtet. Während des Studienzeitraums begannen die meisten Patienten mit einer Anti-HBV- bzw. Anti-HDV-Behandlung (meist mit BLV in den letzten drei Jahren). Eine nachweisbare HDV-RNA erwies sich als ein unabhängiger Hauptfaktor für die Entstehung von leberbezogenen Ereignissen (HCC und Dekompensation): Bei HDV-RNA-positiven Patienten mit Zirrhose zu Baseline lagen die kumulativen 5-Jahres-Inzidenzraten für HCC und Dekompensation bei 10,1 % bzw. 14,2 %, während bei HDV-RNA-negativen Patienten keine Ereignisse auftraten [49]. Eine nachweisbare HDV-RNA zu Studienbeginn konnte sowohl allein betrachtet (univariat) als auch zusammen mit anderen Faktoren (multivariabel) das Auftreten von leberbezogenen Ereignissen signifikant vorhersagen [50].

Diese Untersuchungen weisen deutlich darauf hin, dass der HDV-RNA-Status einen zentralen Risikofaktor für das Fortschreiten der Erkrankung darstellt. Eine persistierende HDV-RNA-Viruslast ist mit einem erhöhtem Risiko für die Entwicklung leberbezogener Ereignisse verbunden. Dies bestätigt auch eine kürzlich veröffentlichte systematische Recherche und Meta-Analyse basierend auf 12 – teilweise bereits beschriebenen – Studien: Patienten mit nachweisbarer HDV-RNA zeigten ein deutlich erhöhtes Risiko für das Fortschreiten zu schweren Leberkomplikationen als Patienten ohne nachweisbare HDV-RNA. Jeder in dieser Meta-Analyse analysierte Endpunkt macht deutlich, wie wichtig die Behandlung von HDV-RNA-positiven Patienten ist, um eine virale Suppression oder eine HDV-RNA-Negativität zu erreichen und damit Morbidität und Mortalität deutlich zu reduzieren [51].

Für die Zulassung von anti-HDV-Medikamenten werden von den Zulassungsbehörden Surrogatendpunkte als valide betrachtet, die mit hinreichender Wahrscheinlichkeit einen klinischen Nutzen vorhersagen [52, 53]. Da sich Leberkomplikationen wie HCC und leberbedingte Mortalität erst nach längerer Zeit entwickeln, würde der direkte Nachweis der Auswirkungen der Therapie auf klinische Endpunkte eine längere Nachbeobachtungszeit erfordern. Das Fortschreiten der Erkrankung wird durch die antivirale Therapie so stark verlangsamt, dass eine unverhältnismäßig lange Beobachtungszeit in klinischen Studien nötig wäre, um klinische Endpunkte wie Morbidität und Mortalität adäquat zu erfassen, und die Ereignishäufigkeiten bei normaler Studiendauer von 48 und 96 Wochen sind nicht ausreichend. Klinische Endpunkt-Studien sind vor diesem Hintergrund kaum mehr möglich: Zum einen ist es ethisch nicht vertretbar, einen Patienten bis zu einem klinischen Ereignis auf einem Regime zu belassen, wenn dies gegebenenfalls durch die Initiierung einer Therapie verhindert werden könnte, zum anderen stellen sowohl die erforderliche Studiendauer als auch die notwendige Patientenzahl praktische Hindernisse dar. In der Indikation HIV ist eine klare Korrelation zwischen den Surrogatparametern Viruslast und CD4-Zellzahl und den entsprechenden Morbiditäts- und Mortalitäts-Endpunkten in klinischen Studien vielfach validiert worden. Entsprechend werden Zulassungsstudien im HIV-Bereich seit 1997 im Grunde ausnahmslos unter Verwendung dieser validierten Surrogate durchgeführt. Auch im Anwendungsgebiet der HDV-Infektion ist es ethisch nicht vertretbar, einen Patienten bis zu einem klinischen Ereignis zu beobachten, obwohl im Verumarm der Studie eine wirksame antivirale Therapie verfügbar wäre, um dieses zu verhindern, dies insbesondere vor dem Hintergrund, dass im Vergleichsarm keine wirksame antivirale Therapie[26] zur Verfügung steht.

Zusammengefasst ist der nachweislich ausschlaggebende Faktor für die Krankheitsprogression bei HDV-Infizierten die Persistenz der viralen Replikation, wohingegen deren behandlungsinduzierte Reduktion oder Suppression der Viruslast zu einem klinischen Nutzen führt [19]. Als geeigneter Surrogatendpunkt wird daher ein Rückgang der HDV-RNA-Viruslast unter die Nachweisgrenze (Negativierung) in Verbindung mit einer Verbesserung der assoziierten Hepatitis (Nekroinflammation) betrachtet, die durch biochemisches Ansprechen erkennbar ist (ALT-Normalisierung) [19, 52]. Neben einer Negativierung der HDV-RNA wird dabei auch ein Abfall der HDV-RNA-Viruslast um 2 $\log_{10}$ als Nachweis eines klinischen Nutzens einer HDV-Therapie angesehen, insbesondere im Rahmen einer Dauertherapie [19, 43, 52, 54, 55]. Auf einer von der EASL und der AASLD gemeinsam organisierten Konferenz wurde unter Beteiligung der FDA und der EMA bestätigt, dass ein Abfall der HDV-RNA um $\geq$2 $\log_{10}$ IU/mL unter Therapie als adäquater Surrogatmarker für die initiale Wirksamkeit gilt [55]. Die Suppression der HDV-RNA verbunden mit einer ALT-Normalisierung ist inzwischen ein anerkannter Surrogatendpunkt in klinischen Studien [56].

Auch die EMA sieht einen qualitativen Zusammenhang zwischen HDV-RNA-Positivität und klinischem Ergebnis und hat entsprechend den kombinierten Endpunkt aus HDV-RNA-Negativierung oder einem Rückgang der HDV-RNA um $\geq$2 $\log_{10}$ IU/mL in Verbindung mit

[26] Als Immunmodulator weist PEG-IFN zwar auch eine gewisse Wirkung auf HDV auf [15], ist für die Therapie der chronischen HDV-Infektion jedoch nicht zugelassen (Modul 3A, Abschnitt 3.2.2).

einer ALT-Normalisierung für die Bewertung des klinischen Nutzens im Rahmen des Zulassungsverfahrens zu BLV in der vorliegenden Indikation als adäquat angesehen [53]. BLV erhielt in Europa am 31. Juli 2020 auf der Grundlage von Surrogatendpunkt-Daten aus Phase 2-Studien eine bedingte Zulassung, die am 18. Juli 2023 von der EMA in eine reguläre umgewandelt wurde. Im vorliegenden Anwendungsgebiet bestätigen zusätzlich Real-World-Daten die Sicherheit und Wirksamkeit von BLV bei Patienten mit chronischer HDV auch außerhalb von klinischen Studien, einschließlich bei Patienten mit fortgeschrittener kompensierter Zirrhose [21].

In den vergleichbaren Anwendungsgebieten chronische Hepatitis C, respektive HIV ist das (dauerhafte) virologische Ansprechen regelhaft als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA anerkannt [12, 57-81]. Im Anwendungsgebiet HBV-Infektion hat der G-BA im Nutzenbewertungsverfahren zu TAF die Endpunkte virologisches und serologisches Ansprechen im Beschluss ergänzend dargestellt, da sie für die Beurteilung des klinischen Verlaufs bedeutsam sind [82]. Im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu BLV hat der G-BA die klinische Relevanz des virologischen Ansprechens auch im Anwendungsgebiet chronische Hepatitis D bestätigt und diesen Endpunkt ergänzend dargestellt [83].

Virologisches Ansprechen (HDV-RNA) ist definiert als nicht-nachweisbare HDV-RNA oder Abfall der Viruslast um ≥ 2 $\log_{10}$ IU/mL von Baseline (siehe Tabelle 4-19). Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit virologischem Ansprechen (HDV-RNA) zum Ende der Behandlung und zum Ende der Beobachtung. Zusätzlich werden die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts (Abfall der Viruslast um ≥ 2 $\log_{10}$ und nicht-nachweisbare HDV-RNA) dargestellt; des Weiteren wird die Veränderung der HDV-RNA im Vergleich zu Baseline untersucht[27].

Zusammengefasst ist die positive Auswirkung der hier relevanten Surrogatparameter (Abfall der HDV-RNA-Viruslast und ALT-Negativierung) im Hinblick auf die langfristige Vermeidung der Folgekomplikation und somit die klinische Endpunkte Zirrhose, HCC und Tod zwar qualitativ belegt, das Ausmaß der Korrelation zwischen dem Surrogatendpunkt klinisches Ansprechen und dem entsprechenden klinischen Endpunkt aktuell jedoch noch nicht quantifizierbar.

Virologisches Ansprechen stellt somit in der vorliegenden Indikation einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Biochemisches Ansprechen

Unter den hepatischen Enzymen werden die Aminotransferasen als Surrogatmarker für die Krankheitsaktivität der Leber herangezogen [19]. Die ALT findet sich vorrangig im Zytosol

[27] Im Hinblick auf den Abfall der Viruslast ist zu berücksichtigen, dass aufgrund des Wirkmechanismus von BLV nicht die Replikation von HDV an sich inhibiert wird, sondern die Infektion von neuen Hepatozyten durch HDV. BLV hat somit keinen direkten Effekt auf die vorhandene Viruslast, respektive deren Abfall. Ein Rückgang der HDV-RNA während der Therapie mit BLV ist entsprechend auf eine Verringerung der Hepatozyten zurückzuführen, die infiziert sind und HDV-RNA produzieren [84].

von Hepatozyten und die ALT-Aktivität in den Hepatozyten ist etwa 3.000-mal höher als die ALT-Aktivität im Serum. Bei einer Leberschädigung, beispielsweise im Rahmen einer viralen Hepatitis, verursacht die aus den geschädigten Hepatozyten freigesetzte ALT einen erheblichen Anstieg der ALT-Aktivität im Serum. Die ALT kommt auch in anderen Organen vor, allerdings ist die ALT-Konzentration in diesen viel geringer als in der Leber und sie gilt als der empfindlichste Marker für zelluläre Schäden an Hepatozyten [85]. Erhöhte ALT-Werte bei chronischen Hepatitiden sind mit histologischen Markern für Leberschäden assoziiert [86-88] und mit einer gesteigerten Nekroinflammation in der Histologie [19, 53], die ursächlich für die Progression der Fibrose ist. Des Weiteren sind erhöhte ALT-Werte mit Langzeitkomplikationen wie Zirrhose und HCC assoziiert [19].

Bei Patienten mit chronischer Hepatitis B wurde gezeigt, dass das kumulative Lebenszeitrisiko für die Entwicklung von Zirrhose und HCC mit höheren ALT-Werten ansteigt, wobei das größte Risiko bei Patienten mit einem ALT-Wert von ≥45 U/L festgestellt wurde [89]. In einer weiteren Studie hatten Patienten mit chronischer Hepatitis B mit ALT-Normalisierung nach drei, sechs, neun und zwölf Monaten Therapie im Vergleich zu Patienten ohne ALT-Normalisierung ein geringeres Risiko für hepatische Komplikationen: Die kumulative Inzidenz kombinierter Leberereignisse betrug nach sechs Jahren 3,51% bei ALT-Normalisierung und 5,70% ohne ALT-Normalisierung ($p<0,001$) [88]. In einer Studie mit Patienten mit chronischer Hepatitis D waren erhöhte ALT-Werte mit der Entstehung einer Fibrose assoziiert (Ishak-Fibrose-Score von 5 bis 6 oder ein histologischer Aktivitätsindex von 8 bis 18; $p=0,002$) [86]. Weitere Untersuchungen zeigen, dass bei Patienten mit chronischer HBV-Infektion, die ein Jahr nach Beginn der Therapie mit Nukleos(t)idanaloga eine ALT-Normalisierung erreichen, das Risiko für ein HCC verringert war [90, 91].

Umgekehrt korreliert die ALT-Normalisierung nachweislich mit verbesserten klinischen Ergebnissen [92] und einer klinisch relevanten Verbesserung der Morbidität [93], wie beispielsweise einer geringeren Progressionsrate zur Zirrhose [53]. Entsprechend ist sie ein wichtiger patientenrelevanter Endpunkt bei der Beurteilung des klinischen Krankheitsverlaufs bei viraler Hepatitis und der Überwachung der ALT-Werte kommt eine hohe Relevanz für die Beurteilung des klinischen Verlaufs zu [94, 95]. Es ist unbestritten, dass bei chronischen Hepatitiden ALT-Erhöhungen auf eine anhaltende Nekroinflammation hinweisen, die ursächlich für das Fortschreiten der Fibrose verantwortlich ist. Die EMA erkennt seit Jahrzehnten eine ALT-Normalisierung, die für eine verringerte Nekroinflammation in der Leber steht, als Surrogat für eine Verringerung der Fibroseprogression bei chronischer Hepatitis B und chronischer Hepatitis C an [53]. Die ALT-Normalisierung stellt somit ein anerkanntes Surrogat für den klinischen Nutzen einer Therapie bei chronischer Virushepatitis dar, da in dieser Indikation im Hinblick auf Dauer und Umfang die Durchführung von Studien zum direkten Nachweis einer Auswirkung auf klinische Endpunkte nicht möglich ist [53]. Dies wird auch für die chronische Hepatitis D als relevant angesehen. Da eine anhaltende virologische Aktivität für die ALT-Erhöhung und die damit einhergehende Nekroinflammation erforderlich ist, wird die ALT-Normalisierung in Kombination mit einem Rückgang der HDV-RNA-Viruslast als geeigneter Surrogatendpunkt für den Nachweis der Wirksamkeit in Studien betrachtet [52, 53]. Analog zum virologischen Ansprechen wird die Normalisierung der ALT-

Werte als valide betrachtet, mit hinreichender Wahrscheinlichkeit einen klinischen Nutzen vorherzusagen [52, 53] und stellt in Verbindung mit einer HDV-RNA-Suppression ein klares Therapieziel dar [55]. Das biochemische Ansprechen stellt somit in der vorliegenden Indikation einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Kombiniertes Ansprechen (Virologisches und biochemisches Ansprechen)

Das kombinierte Ansprechen setzt sich zusammen aus dem virologischen (HDV-RNA) und dem biochemischen Ansprechen (ALT-Normalisierung) und ist als intermediärer Surrogatmarker für die Wirksamkeit der Behandlung etabliert und empfohlen (siehe auch die Ausführungen zum virologischen und biochemischen Ansprechen) [55, 56]. Real-World-Daten zeigen, dass ein virologisches Ansprechen mit einem Rückgang der HDV-RNA bei den meisten Patienten zu einer Verringerung der entzündlichen Aktivität in der Leber führt und unterstützen somit den Nutzen des von der FDA und der EMA vorgeschlagenen kombinierten virologischen und biochemischen primären Endpunkts in klinischen Studien [84].

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Hepcludex (Bulevirtid) 2 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand der Information: November 2024.
[2] European Parliament, Council of the European Union. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. 2000.
[3] European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report – Hepcludex (bulevirtide). EU/3/15/1500. 31 July 2020.
[4] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bulevirtid (chronische Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion). 18. Februar 2021.
[5] European Medicines Agency. Hepcludex (bulevirtide): An overview of Hepcludex and why it is authorised in the EU. 2024.
[6] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die vorläufige Aussetzung der Verfahren zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Bulevirtid (Neubewertung nach Fristablauf: Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion, HDV-RNA-positiv). 18. Juni 2025.
[7] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung des Verfahrens zur Nutzenbewertung nach §35a Abs. 2 SGB V Bulevirtid (Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion, HDV-RNA-positiv, ≥ 3 bis < 18 Jahre, ≥ 10 kg KG). 18. Juni 2025.

[8] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-098. Bulevirtid zur Behandlung der chronischen Hepatits D-Virus-Infektion. 28. Juli 2023.

[9] Nkongolo S, Hollnberger J, Urban S. [Bulevirtide as the first specific agent against hepatitis D virus infections-mechanism and clinical effect]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2022 Feb;65(2):254-63.

[10] Sandmann L, Berg T, Deterding K, Fischer N, Hinrichsen H, Petersen J, et al. Addendum „Antivirale Therapie der chronischen Hepatitis-D-Virusinfektion“ zur S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (AWMF-Register-Nr. 021-11). 2023.

[11] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (neues Anwendungsgebiet). 19. Juni 2014.

[12] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid. 20. Dezember 2018.

[13] Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Oktober 2025). Stand: 29. Mai 2025.

[14] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 7.0 vom 19. September 2023.

[15] Cornberg M, Sandmann L, Protzer U, Niederau C, Tacke F, Berg T, et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion (AWMF-Register-Nr. 021-11). 2021.

[16] Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Klassifikation: S2k. Version 9. 3. September 2020.

[17] Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Hinrichsen H, Mauss S, Wedemeyer H, et al. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 021/012. Addendum. Z Gastroenterol. 2020 Nov;58(11):1110-31.

[18] Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann UP, Schirmacher P, Schmidt H, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis-C-virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection – AWMF-Register-No.: 021/012. Z Gastroenterol. 2018;56(7):756-838.

[19] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. J Hepatol. 2023.

[20] Sandmann L, Cornberg M. Experimental Drugs for the Treatment of Hepatitis D. J Exp Pharmacol. 2021;13:461-8.

[21] Lampertico P, Degasperi E, Sandmann L, Wedemeyer H, Yurdaydin C, Roulot D, et al. Hepatitis D Virus Infection: Pathophysiology, Epidemiology and Treatment. Report from the first International Delta Cure Meeting 2022. JHEP Reports. 2023 2023/06/28/:100818.

[22] Farci P, Niro AG. Current and Future Management of Chronic Hepatitis D. Gastroenterology & hepatology. 2018 Jun;14(6):342-51.
[23] Block TM, London WT. Surrogate markers of efficacy for medical treatment of viral hepatitis. Biotechnol Healthc. 2004 Oct;1(5):42-8.
[24] Mak LY, Cruz-Ramon V, Chinchilla-Lopez P, Torres HA, LoConte NK, Rice JP, et al. Global Epidemiology, Prevention, and Management of Hepatocellular Carcinoma. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2018 May 23;38:262-79.
[25] Béguelin C, Moradpour D, Sahli R, Suter-Riniker F, Luthi A, Cavassini M, et al. Hepatitis delta-associated mortality in HIV/HBV-coinfected patients. J Hepatol. 2017 Feb;66(2):297-303.
[26] Fattovich G, Boscaro S, Noventa F, Pornaro E, Stenico D, Alberti A, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on progression to cirrhosis in chronic hepatitis type B. J Infect Dis. 1987 May;155(5):931-5.
[27] Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. Gut. 2000 Mar;46(3):420-6.
[28] Mentha N, Clement S, Negro F, Alfaiate D. A review on hepatitis D: From virology to new therapies. J Adv Res. 2019 May;17:3-15.
[29] Miao Z, Zhang S, Ou X, Li S, Ma Z, Wang W, et al. Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection. J Infect Dis. 2020 Apr 27;221(10):1677-87.
[30] Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, Giorgi E, Kyomuhangi I, de Martel C, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2020 Sep;73(3):523-32.
[31] Alfaiate D, Clément S, Gomes D, Goossens N, Negro F. Chronic hepatitis D and hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. J Hepatol. 2020 Sep;73(3):533-9.
[32] Kamal H, Fornes R, Simin J, Stal P, Duberg AS, Brusselaers N, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B and D virus co-infected patients: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. J Viral Hepat. 2021 Oct;28(10):1431-42.
[33] Romeo R, Foglieni B, Casazza G, Spreafico M, Colombo M, Prati D. High serum levels of HDV RNA are predictors of cirrhosis and liver cancer in patients with chronic hepatitis delta. PloS one. 2014;9(3):e92062.
[34] Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. J Viral Hepat. 2010 Nov;17(11):749-56.
[35] Gheorghe L, Iacob S, Simionov I, Vadan R, Gheorghe C, Iacob R, et al. Natural history of compensated viral B and D cirrhosis. Romanian journal of gastroenterology. 2005 Dec;14(4):329-35.
[36] Kamal H, Westman G, Falconer K, Duberg AS, Weiland O, Haverinen S, et al. Long-term study of hepatitis D infection at secondary care centers: the impact of viremia on liver-related outcomes. Hepatology. 2020 Mar 7.
[37] Palom A, Rodríguez-Tajes S, Navascués CA, García-Samaniego J, Riveiro-Barciela M, Lens S, et al. Long-term clinical outcomes in patients with chronic hepatitis delta: the role of persistent viraemia. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2020 Jan;51(1):158-66.

[38] Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, Russo A, Sangiovanni A, de Franchis R, et al. A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2009 May;136(5):1629-38.
[39] Roulot D, Brichler S, Layese R, BenAbdesselam Z, Zoulim F, Thibault V, et al. Origin, HDV genotype and persistent viremia determine outcome and treatment response in patients with chronic hepatitis delta. J Hepatol. 2020 Nov;73(5):1046-62.
[40] Ricco G, Popa DC, Cavallone D, Iacob S, Salvati A, Tabacelia D, et al. Quantification of serum markers of hepatitis B (HBV) and Delta virus (HDV) infections in patients with chronic HDV infection. J Viral Hepat. 2018 Aug;25(8):911-9.
[41] Cole SM, Gowans EJ, Macnaughton TB, Hall PD, Burrell CJ. Direct evidence for cytotoxicity associated with expression of hepatitis delta virus antigen. Hepatology. 1991 May;13(5):845-51.
[42] Wranke A, Serrano BC, Heidrich B, Kirschner J, Bremer B, Lehmann P, et al. Antiviral treatment and liver-related complications in hepatitis delta. Hepatology. 2017 Feb;65(2):414-25.
[43] Farci P, Roskams T, Chessa L, Peddis G, Mazzoleni A, Scioscia R, et al. Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. Gastroenterology. 2004;126:1740–9.
[44] Manesis EK, Vourli G, Dalekos G, Vasiliadis T, Manolaki N, Hounta A, et al. Prevalence and clinical course of hepatitis delta infection in Greece: a 13-year prospective study. J Hepatol. 2013 Nov;59(5):949-56.
[45] Yurdaydin C, Keskin O, Kalkan Ç, Karakaya F, Çaliskan A, Kabaçam G, et al. Interferon Treatment Duration in Patients With Chronic Delta Hepatitis and its Effect on the Natural Course of the Disease. J Infect Dis. 2018 Mar 28;217(8):1184-92.
[46] Wranke A, Hardtke S, Heidrich B, Dalekos G, Yalçin K, Tabak F, et al. Ten-year follow-up of a randomized controlled clinical trial in chronic hepatitis delta. J Viral Hepat. 2020 Dec;27(12):1359-68.
[47] Wranke A, Lobato C, Ceausu E, Dalekos GN, Rizzetto M, Turcanu A, et al. Long-term outcome of hepatitis delta in different regions world-wide: Results of the Hepatitis Delta International Network. Liver Int. 2024 Sep;44(9):2442-57.
[48] Furquim d'Almeida A, Ho E, Govaerts L, Michielsen P, Serste T, Bourgeois S, et al. Severe Liver-Related Outcomes in Patients With Hepatitis Delta: Results From a Multi-Ethnic Multicenter Long-Term Follow-Up Study. J Viral Hepat. 2025 Feb;32(2):1-15.
[49] Kamal H, Radu M, Sambarino D, Wranke A, Carey I, Subic-Levrero M, et al. Course and Clinical Outcomes of Chronic Hepatitis Delta: A Longitudinal Analysis of 565 Patients from the D-SOLVE Consortium and HDV1000 Database. EASL Congress. Amsterdam, the Netherlands. 7-10 May 2025.
[50] Kamal H, Radu M, Sambarino D, Wranke A, Carey I, Subic-Levrero M, et al. Course and Clinical Outcomes of Chronic Hepatitis Delta: A Longitudinal Analysis of 565 Patients from the D-SOLVE Consortium and HDV1000 Database. OS-068. EASL Congress. Amsterdam, the Netherlands. 7-10 May. Journal of Hepatology vol 82(S1) S1–S69. 2025.
[51] Gish RG, Wong RJ, Di Tanna GL, Kaushik A, Kim C, Smith NJ, et al. Association of hepatitis delta virus with liver morbidity and mortality: A systematic literature review and meta-analysis. Hepatology. 2024 May 1;79(5):1129-40.
[52] Food and Drug Administration. Chronic Hepatitis D Virus Infection: Developing Drugs for Treatment. Guidance for Industry (Draft Guidance). 2019.

[53] European Medicines Agency. Assessment report Hepcludex: International non-proprietary name: bulevirtide. Procedure No EMEA/H/C/004854/0000. 2020.
[54] Yurdaydin C, Abbas Z, Buti M, Cornberg M, Esteban R, Etzion O, et al. Treating chronic hepatitis delta: The need for surrogate markers of treatment efficacy. J Hepatol. 2019 May;70(5):1008-15.
[55] Cornberg M, Lok AS, Terrault NA, Zoulim F. Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B - Report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference(‡). J Hepatol. 2020 Mar;72(3):539-57.
[56] Brillanti S. Management of Delta Hepatitis 45 Years after the Discovery of HDV. Journal of clinical medicine. 2022 Mar 13;11(6).
[57] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid. 16. März 2018.
[58] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir. 15. Februar 2018.
[59] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid. 5. Januar 2017.
[60] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Elbasvir/Grazoprevir. 15. Juni 2017.
[61] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Sofosbuvir/Velpatasvir. 5. Januar 2017.
[62] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid. 16. Juni 2016.
[63] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Emtricitabin/Tenofoviralafenamid. 3. November 2016.
[64] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin. 19. März 2015.
[65] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir. 16. Juli 2015.

[66] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Ledipasvir/Sofosbuvir. 21. Mai 2015.

[67] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dasabuvir. 16. Juli 2015.

[68] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Simeprevir. 20. November 2014.

[69] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Sofosbuvir. 17. Juli 2014.

[70] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil. 5. Dezember 2013.

[71] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Telaprevir. 29. März 2012.

[72] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Boceprevir. 1. März 2012.

[73] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Daclatasvir. 19. Februar 2015.

[74] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen). 15. Februar 2018.

[75] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen). 5. April 2018.

[76] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Glecaprevir/Pibrentasvir (neues Anwendungsgebiet: chronische Hepatitis C, jugendliche Patienten 12 bis <18 Jahre). 17. Oktober 2019.

[77] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre). 21. Januar 2021.

[78] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir/Velpatasvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, ≥6 und <18 Jahre). 1. April 2021.

[79] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre). 21. Januar 2021.

[80] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Glecaprevir/Pibrentasvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre). 16. Dezember 2021.

[81] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Sofosbuvir/Velpatasvir (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis < 6 Jahre) 4. August 2022.

[82] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Tenofoviralafenamid (Neubewertung nach Fristablauf). 22. März 2019.

[83] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bulevirtid (chronische Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion). 18. Februar 2021.

[84] Dietz-Fricke C, Tacke F, Zollner C, Demir M, Schmidt HH, Schramm C, et al. Treating hepatitis D with bulevirtide - Real-world experience from 114 patients. JHEP reports : innovation in hepatology. 2023 Apr;5(4):100686.

[85] Liu Z, Que S, Xu J, Peng T. Alanine aminotransferase-old biomarker and new concept: a review. Int J Med Sci. 2014;11(9):925-35.

[86] Zachou K, Yurdaydin C, Drebber U, Dalekos GN, Erhardt A, Cakaloglu Y, et al. Quantitative HBsAg and HDV-RNA levels in chronic delta hepatitis. Liver Int. 2010 Mar;30(3):430-7.

[87] Choi J, Kim GA, Han S, Lim YS. Earlier Alanine Aminotransferase Normalization During Antiviral Treatment Is Independently Associated With Lower Risk of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B. Am J Gastroenterol. 2020 Mar;115(3):406-14.

[88] Wong GL, Chan HL, Tse YK, Yip TC, Lam KL, Lui GC, et al. Normal on-treatment ALT during antiviral treatment is associated with a lower risk of hepatic events in patients with chronic hepatitis B. J Hepatol. 2018 Oct;69(4):793-802.
[89] Chen CJ, Yang HI. Natural history of chronic hepatitis B REVEALed. J Gastroenterol Hepatol. 2011 Apr;26(4):628-38.
[90] Inoue J, Kobayashi T, Akahane T, Kimura O, Sato K, Ninomiya M, et al. Non-Achievement of Alanine Aminotransferase Normalization Associated with the Risk of Hepatocellular Carcinoma during Nucleos(t)ide Analogue Therapies: A Multicenter Retrospective Study. Journal of clinical medicine. 2022 Apr 22;11(9).
[91] Kim S, Lee Y, Bang SM, Bak H, Yim SY, Lee YS, et al. Early Normalization of Alanine Aminotransferase during Antiviral Therapy Reduces Risk of Hepatocellular Carcinoma in HBV Patients. Journal of clinical medicine. 2021 Apr 23;10(9).
[92] Chotiyaputta W, Lok AS. Endpoints of hepatitis B treatment. J Viral Hepat. 2010 Oct;17(10):675-84.
[93] Kim WR, Flamm SL, Di Bisceglie AM, Bodenheimer HC, Public Policy Committee of the American Association for the Study of Liver D. Serum activity of alanine aminotransferase (ALT) as an indicator of health and disease. Hepatology. 2008 Apr;47(4):1363-70.
[94] 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.
[95] Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology. 2018 Apr;67(4):1560-99.
[96] EuroQoL Group. EQ-5D-3L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. Version 6.0 Updated December 2018.
[97] Szende A, Janssen B, Cabases JH. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. In: Szende A, Janssen B, Cabases J, Hrsg. Dordrecht (NL): Springer. Copyright 2014, The Editor(s) (if applicable) and the Author(s). 2014.
[98] Swain MG. Fatigue in liver disease: pathophysiology and clinical management. Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie. 2006 Mar;20(3):181-8.
[99] Farci P, Niro GA. Clinical features of hepatitis D. Seminars in liver disease. 2012 Aug;32(3):228-36.
[100] Swain MG, Jones DEJ. Fatigue in chronic liver disease: New insights and therapeutic approaches. Liver Int. 2019 Jan;39(1):6-19.
[101] Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Archives of neurology. 1989 Oct;46(10):1121-3.
[102] Rosa K, Fu M, Gilles L, Cerri K, Peeters M, Bubb J, et al. Validation of the Fatigue Severity Scale in chronic hepatitis C. Health and quality of life outcomes. 2014 Jun 11;12:90.
[103] Whitehead L. The measurement of fatigue in chronic illness: a systematic review of unidimensional and multidimensional fatigue measures. Journal of pain and symptom management. 2009 Jan;37(1):107-28.
[104] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 115. Telaprevir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2012.
[105] Karaivazoglou K, Iconomou G, Triantos C, Hyphantis T, Thomopoulos K, Lagadinou M, et al. Fatigue and depressive symptoms associated with chronic viral hepatitis

patients. health-related quality of life (HRQOL). Annals of hepatology. 2010 Oct-Dec;9(4):419-27.
[106] Gupta R, Avasthi A, Chawla YK, Grover S. Psychiatric Morbidity, Fatigue, Stigma and Quality of Life of Patients With Hepatitis B Infection. Journal of clinical and experimental hepatology. 2020 Sep-Oct;10(5):429-41.
[107] Wu JF, Chang MH. Natural history of chronic hepatitis B virus infection from infancy to adult life - the mechanism of inflammation triggering and long-term impacts. Journal of biomedical science. 2015 Oct 20;22:92.
[108] Buti M, Stepanova M, Palom A, Riveiro-Barciela M, Nader F, Roade L, et al. Chronic hepatitis D associated with worse patient-reported outcomes than chronic hepatitis B. JHEP reports : innovation in hepatology. 2021 Jun;3(3):100280.
[109] Stahmeyer JT, Becker H, Orlemann AL, Krauth C, Manns MP, Wedemeyer H. [HBV-infections in Germany - health care costs in a real-life-setting]. Z Gastroenterol. 2017 Nov;55(11):1103-12.
[110] Gutteling JJ, de Man RA, Busschbach JJ, Darlington AS. Overview of research on health-related quality of life in patients with chronic liver disease. The Netherlands journal of medicine. 2007 Jul-Aug;65(7):227-34.
[111] Bayliss MS, Gandek B, Bungay KM, Sugano D, Hsu MA, Ware JE, Jr. A questionnaire to assess the generic and disease-specific health outcomes of patients with chronic hepatitis C. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 1998 Jan;7(1):39-55.
[112] Ellert U, Kurth BM. [Methodological views on the SF-36 summary scores based on the adult German population]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2004 Nov;47(11):1027-32.
[113] Buti M, Wedemeyer H, Aleman S, Chulanov V, Morozov V, Sagalova O, et al. Patient-reported outcomes in chronic hepatitis delta: An exploratory analysis of the phase III MYR301 trial of bulevirtide. Journal of Hepatology 82(1) (pp 28-36), . 2025;1(82).
[114] Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto M, Blank A, Andreone P, Bogomolov P, et al. Bulevirtide monotherapy in patients with chronic HDV: Efficacy and safety results through week 96 from a phase III randomized trial. Journal of Hepatology 81(4) (pp 621-629), . 2024;4(81).
[115] Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto MR, Blank A, Andreone P, Bogomolov P, et al. A Phase 3, Randomized Trial of Bulevirtide in Chronic Hepatitis D. New England Journal of Medicine 389(1) (pp 22-32), . 2023;1(389).
[116] Allweiss L, Volmari A, Suri V, Wallin JJ, Flaherty JF, Manuilov D, et al. Blocking viral entry with bulevirtide reduces the number of HDV-infected hepatocytes in human liver biopsies. J Hepatol. 2024 Jun;80(6):882-91.
[117] Asselah T, Lampertico P, Aleman S, Bourliere M, Streinu-Cercel A, Bogomolov P, et al. Bulevirtide Monotherapy Is Safe and Well Tolerated in Chronic Hepatitis Delta: An Integrated Safety Analysis of Bulevirtide Clinical Trials at Week 48. Liver Int. 2025 Apr;45(4):e16174.
[118] ClinicalTrials.gov. NCT03852719 – Titel: A Multicenter, Open-label, Randomized Phase 3 Clinical Study to Assess Efficacy and Safety of Bulevirtide in Patients With Chronic Hepatitis Delta. 2025. URL: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03852719 (aufgerufen am: 27. August 2025).
[119] EU-CTR. 2019-001213-17 – Titel: A Multicenter, Open-label, Randomized Phase 3 Clinical Study to Assess Efficacy and Safety of Bulevirtide in Patients with Chronic

Hepatitis Delta. 0000. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001213-17 (aufgerufen am: 27. August 2025).
[120] WHO-ICTRP. NCT03852719 – Titel: A Multicenter, Open-label, Randomized Phase 3 Clinical Study to Assess Efficacy and Safety of Bulevirtide in Patients With Chronic Hepatitis Delta. 2024. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03852719 (aufgerufen am: 27. August 2025).
[121] Gilead Sciences Inc. A Multicenter, Open-label, Randomized Phase 3 Clinical Study to Assess Efficacy and Safety of Bulevirtide in Patients with Chronic Hepatitis Delta. MYR301. Studienbericht. 2022.
[122] Hepatera LLC. 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. MYR202. Studienbericht. 2020.
[123] Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0. Abfrage: Gemeldete Fallzahlen (über Gesundheitsamt und Landesstelle): Hepatitis D nach Altersgruppen im Jahr 2024. URL: https://survstat.rki.de (aufgerufen am: 30. Juni 2025).
[124] Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0. Abfrage: Gemeldete Fallzahlen (über Gesundheitsamt und Landesstelle): Hepatitis D nach Geschlecht (alle Altersstufen) in den Jahren 2016 bis 2024. URL: https://survstat.rki.de (aufgerufen am: 30. Juni 2025).
[125] Bundesministerium für Bildung und Forschung. Hepatitis D wird endlich behandelbar. Newsletter 101. 2021 26. Juni 2025.
[126] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin (30/2022). Welt-Hepatitis-Tag: Virushepatitis B und D im Jahr 2021. 28. Juli 2022.
[127] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1023: Filgotinib (rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 13. Januar 2021.
[128] Dudareva S, Faber M, Zimmermann R, Bock CT, Offergeld R, Steffen G, et al. [Epidemiology of viral hepatitis A to E in Germany]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2022 Feb;65(2):149-58.
[129] Shalit P, Gallant J, Mills A, Crofoot G, Nguyen T, Liu H, et al. Long-Term Tolerability of Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF Compared to Efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF or Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtricitabine/tenofovir DF in Treatment-Naive HIV-1-Infected Subjects. Poster Number H-671. 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); Denver, CO, USA. 2013.
[130] Blank A, Eidam A, Haag M, Hohmann N, Burhenne J, Schwab M, et al. The NTCP-inhibitor Myrcludex B: Effects on Bile Acid Disposition and Tenofovir Pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther. 2018 Feb;103(2):341-8.
[131] Langedijk J, Beuers UH, Oude Elferink RPJ. Cholestasis-Associated Pruritus and Its Pruritogens. Front Med (Lausanne). 2021;8:639674.
[132] Vaz FM, Paulusma CC, Huidekoper H, de Ru M, Lim C, Koster J, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide (SLC10A1) deficiency: conjugated hypercholanemia without a clear clinical phenotype. Hepatology. 2015 Jan;61(1):260-7.
[133] 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. J Med Libr Assoc. 2006 Oct;94(4):451-5.

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[28]] – 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

[28] 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 zbAM

BLV

Eine bibliografische Literaturrecherche zum zbAM unter der Fragestellung, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, wurde durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-89, Tabelle 4-90 und Tabelle 4-91 dargestellt. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien selektiert. Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.2 durchgeführt.

Datenbankname	EMBASE Classic+EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	11. Juli 2025
Zeitsegment	1947 bis 10. Juli 2025
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [133]

Tabelle 4-89 (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 10. Juli 2025

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1)	exp bulevirtide/	707
2)	(bulevirtid* or Hepcludex* or Myrcludex-B or MyrB* or 915207G*).mp. or 2012558-47-1.rn.	945
3)	1 or 2	945
4)	exp hepatitis D/ or exp Deltavirus/	7.862
5)	(HDV* or hepatitis D or hepatitis delta* or deltavirus* or hepatitisd*).mp.	1.0039
6)	4 or 5	1.0042
7)	3 and 6	622
8)	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	2.790.124
9)	7 and 8	85

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	11. Juli 2025
Zeitsegment	1946 bis 10. Juli 2025
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (modifiziert) [133]

Tabelle 4-90 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 bis heute: 10. Juli 2025

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1)	(bulevirtid* or Hepcludex* or Myrcludex-B or MyrB* or 915207G* or 2012558-47-1).mp.	301
2)	exp Hepatitis delta Antigens/ or exp Hepatitis Delta Virus/ or exp Hepatitis D/	4.152
3)	(HDV* or hepatitis D or hepatitis delta* or deltavirus* or hepatitisd*).mp.	5.819
4)	2 or 3	5.819
5)	1 and 4	205
6)	(randomi#ed or placebo).mp. or randomi#ed controlled trial.pt.	1.265.883
7)	5 and 6	14

Datenbankname	Cochrane EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	11. Juli 2025
Zeitsegment	Juni 2025
Suchfilter	kein Filter

Tabelle 4-91 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: Juni 2025

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1)	(bulevirtid* or Hepcludex* or Myrcludex-B or MyrB* or 915207G* or 2012558-47-1).mp.	82
2)	exp Hepatitis delta Antigens/ or exp Hepatitis Delta Virus/ or exp Hepatitis D/	90
3)	(HDV* or hepatitis D or hepatitis delta* or deltavirus* or hepatitisd*).mp.	319
4)	2 or 3	319
5)	1 and 4	71

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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 zbAM

Die Suche nach registrierten Studien mit dem zbAM BLV erfolgte anhand spezifischer Stichwörter. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien selektiert. Die Suche in dem Portal ClinicalTrials.gov wurde über die Advanced Search-Funktion durchgeführt.

BLV

Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.3 durchgeführt.

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	11. Juli 2025
Suchstrategie	bulevirtide OR Hepcludex OR Myrcludex-B [Intervention/Treatment]
Treffer	20

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	11. Juli 2025
Suchstrategie	bulevirtide OR Hepcludex OR Myrcludex-B OR (2012558-47-1)
Treffer	3

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	11. Juli 2025
Suchstrategie	bulevirtide OR Hepcludex OR Myrcludex-B OR MyrB OR 2012558-47-1
Treffer	30

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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 zbAM

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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 Registereinträgen 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 zbAM

Tabelle 4-92 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM

Register	**Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B**	**Ausgeschlossene Registereinträge (Anhang 4-D)**	**Eingeschlossene Registereinträge (Tabelle 4-5)**
ClinicalTrials.gov	20	19 (Laufende Nr. 1-19)	1
EU-CTR	3	2 (Laufende Nr. 20-21)	1
WHO-ICTRP	30	29 (Laufende Nr. 22-50)	1
Summe	Σ=53	Σ=50	Σ=3

Tabelle 4-93 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM

Nr.	**Studien-ID**	**Titel**	**Ausschlussgrund**
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT02637999	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. ClinicalTrials.gov. 2-13. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02637999	A3 andere Vergleichstherapie
2.	NCT02881008	A Phase 1b/2a Randomized, Open-label Clinical Trial of Daily Myrcludex B Versus Entecavir in Patients With HBeAg Negative Chronic Hepatitis B. ClinicalTrials.gov. 1-14. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02881008	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
3.	NCT02888106	A Multicenter, Open-label, Randomised, 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. ClinicalTrials.gov. 6-04. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02888106	A3 andere Vergleichstherapie
4.	NCT03546621	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. ClinicalTrials.gov. 2-16. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03546621	A6 andere Studiendauer
5.	NCT03852433	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. ClinicalTrials.gov. 5-31. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03852433	A3 andere Vergleichstherapie
6.	NCT04863703	Improvement of Portal Hypertension During Viral Suppression in Patients With Hepatitis Delta (IMPHROVE-D). ClinicalTrials.gov. 5-07. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04863703	A5 anderer Studientyp
7.	NCT05718700	A Registry Study of Treatment With Bulevirtide in Participants With Chronic Hepatitis D Infection. ClinicalTrials.gov. 2-07. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05718700	A5 anderer Studientyp
8.	NCT05760300	A Phase 1 Open-Label, Parallel-Design, Multiple-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Bulevirtide in Participants With Normal and Impaired Renal Function. ClinicalTrials.gov. 3-15. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05760300	A5 anderer Studientyp
9.	NCT05765344	A Phase 1, Open-label, Parallel-group, Multiple-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Bulevirtide in Participants With Normal and Impaired Hepatic Function. ClinicalTrials.gov. 3-15. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05765344	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
10.	NCT05928000	Hellenic Multicenter Real-life Clinical Study for Bulevirtide Therapy in Chronic Hepatitis D: HERACLIS-BLV. ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05928000	A5 anderer Studientyp
11.	NCT05962307	Efficacy and Safety of Bulevirtide (BLV) Therapy in HDV Chronic Hepatitis (CHD) Patients in Italy: a National Real Life Data Study. ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05962307	A5 anderer Studientyp
12.	NCT06051045	Observational Study to Evaluate Efficacy, Safety and Biomarkers of Bulevirtide Treatment in Patients With Chronic Hepatitis D. ClinicalTrials.gov. 9-27. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06051045	A5 anderer Studientyp
13.	NCT06121427	A Prospective, Observational Clinical Study to Evaluate the Incidence of Viral Hepatitis D Relapses Upon Discontinuation of Antiviral Therapy With Bulevirtide in Patients With Chronic Hepatitis D and Negative HDV RNA. ClinicalTrials.gov. 9-01. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06121427	A5 anderer Studientyp
14.	NCT06122285	Effectiveness and Safety of Bulevirtide (BLV) Therapy in Patients With Chronic Hepatitis Delta (CHD) in Italy: a Multicenter Prospective Real Life Data Study. ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06122285	A5 anderer Studientyp
15.	NCT06372990	Development of a Rapid T-cell Analysis Test to Guide the Management of Patients With Chronic HBV and HBV/HDV Disease. ClinicalTrials.gov. 4-15. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06372990	A5 anderer Studientyp
16.	NCT06397859	Effectiveness and Clinical Outcomes of Long-term Bulevirtide Monotherapy in Patients With HDV-related Compensated Cirrhosis (SAVE-D Study). ClinicalTrials.gov. 5-06. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06397859	A5 anderer Studientyp
17.	NCT06504485	Immunological and Virological Characterization of Patients With Chronic HBV-HDV Infection: Association With Disease Outcomes and Response to Bulevirtide Treatment. ClinicalTrials.gov. 9-01. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06504485	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
18.	NCT06603311	Finite Treatment of Hepatitis Delta With Bulevirtide: Identification of Biomarkers Associated With Sustained Control of HDV Infection. ClinicalTrials.gov. 9-30. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06603311	A5 anderer Studientyp
19.	NCT06780579	Expanded Access Treatment Protocol for Bulevirtide. ClinicalTrials.gov. 1-24. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06780579	A5 anderer Studientyp
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
20.	2019-001485-15	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. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001485-15	A3 andere Vergleichstherapie
21.	2016-000395-13	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. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000395-13	A6 andere Studiendauer
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
22.	NCT02637999	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02637999	A3 andere Vergleichstherapie
23.	NCT02881008	A Phase 1b/2a Randomized, Open-label Clinical Trial of Daily Myrcludex B Versus Entecavir in Patients With HBeAg Negative Chronic Hepatitis B. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02881008	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
24.	NCT02888106	A Multicenter, Open-label, Randomised, 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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02888106	A3 andere Vergleichstherapie
25.	NCT03546621	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03546621	A6 andere Studiendauer
26.	NCT03852433	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. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03852433	A3 andere Vergleichstherapie
27.	NCT04863703	Improvement of Portal Hypertension During Viral Suppression in Patients With Hepatitis Delta (IMPHROVE-D). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04863703	A5 anderer Studientyp
28.	NCT05718700	A Registry Study of Treatment With Bulevirtide in Participants With Chronic Hepatitis D Infection. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05718700	A5 anderer Studientyp
29.	NCT05760300	A Phase 1 Open-Label, Parallel-Design, Multiple-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Bulevirtide in Participants With Normal and Impaired Renal Function. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05760300	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
30.	NCT05765344	A Phase 1, Open-label, Parallel-group, Multiple-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Bulevirtide in Participants With Normal and Impaired Hepatic Function. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05765344	A5 anderer Studientyp
31.	NCT05928000	Hellenic Multicenter Real-life Clinical Study for Bulevirtide Therapy in Chronic Hepatitis D: HERACLIS-BLV. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05928000	A5 anderer Studientyp
32.	NCT05962307	Efficacy and Safety of Bulevirtide (BLV) Therapy in HDV Chronic Hepatitis (CHD) Patients in Italy: a National Real Life Data Study. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05962307	A5 anderer Studientyp
33.	NCT06051045	Observational Study to Evaluate Efficacy, Safety and Biomarkers of Bulevirtide Treatment in Patients With Chronic Hepatitis D. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06051045	A5 anderer Studientyp
34.	NCT06121427	A Prospective, Observational Clinical Study to Evaluate the Incidence of Viral Hepatitis D Relapses Upon Discontinuation of Antiviral Therapy With Bulevirtide in Patients With Chronic Hepatitis D and Negative HDV RNA. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06121427	A5 anderer Studientyp
35.	NCT06122285	Effectiveness and Safety of Bulevirtide (BLV) Therapy in Patients With Chronic Hepatitis Delta (CHD) in Italy: a Multicenter Prospective Real Life Data Study. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06122285	A5 anderer Studientyp
36.	NCT06397859	Effectiveness and Clinical Outcomes of Long-term Bulevirtide Monotherapy in Patients With HDV-related Compensated Cirrhosis (SAVE-D Study). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06397859	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
37.	NCT06504485	Immunological and Virological Characterization of Patients With Chronic HBV-HDV Infection: Association With Disease Outcomes and Response to Bulevirtide Treatment. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06504485	A5 anderer Studientyp
38.	NCT06603311	Finite Treatment of Hepatitis Delta With Bulevirtide: Identification of Biomarkers Associated With Sustained Control of HDV Infection. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06603311	A5 anderer Studientyp
39.	NCT06780579	Expanded Access Treatment Protocol for Bulevirtide. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06780579	A5 anderer Studientyp
40.	EUCTR2016-000395-13-DE	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 - Myrcludex B in chronic hepatitis D. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000395-13-DE	A6 andere Studiendauer
41.	CTIS2022-501901-10-00	A Registry Study of Treatment With Bulevirtide in Participants With Chronic Hepatitis D Infection - GS-US-589-6206. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2022-501901-10-00	A5 anderer Studientyp
42.	CTIS2023-504414-29-00	Observational Study to Evaluate Efficacy, Safety and Biomarkers of Bulevirtide Treatment in Patients with Chronic hepatitis D - SEE-D. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-504414-29-00	A5 anderer Studientyp
43.	CTIS2024-519282-22-00	A Phase 3 Randomized, Open Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tobevibart+Elebsiran Combination Therapy in Participants with Chronic HDV Infection Not Virologically Suppressed with Bulevirtide (ECLIPSE 2) - VIR-CHDV-V205. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-519282-22-00	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
44.	CTIS2024-520062-54-00	A Phase 2b Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tobevibart+Elebsiran Combination Therapy versus Bulevirtide in Participants with Chronic HDV Infection (ECLIPSE 3) - VIR-CHDV-V206. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-520062-54-00	A3 andere Vergleichstherapie
45.	DRKS00023867	A Multinational Observational Registry Collecting Data on safety and efficacy profile of Patients with Chronic Hepatitis D Virus Infection Receiving Treatment with Bulevirtide - MYR-Reg-02. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00023867	A5 anderer Studientyp
46.	DRKS00024538	A Multinational Observational Registry Collecting Data on the Clinical Profile and Treatment of Patients with Chronic Hepatitis D Virus Infection - MYR-Reg-01. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00024538	A5 anderer Studientyp
47.	DRKS00033153	Investigation of the impact of patient satisfaction with subcutaneous injection of Bulevirtide on therapy response in Hepatitis B/D co-infection - PROs during therapy with bulevirtide. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00033153	A5 anderer Studientyp
48.	NCT02410135	Myrbetriq™ (Mirabegron) to Improve Disordered Sleep in Subjects With Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02410135	A2 andere Intervention
49.	NCT02462837	Myrbetriq™ (Mirabegron) to Reduce Pain and Discomfort Following Ureteral Stent Placement. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02462837	A1 andere Population
50.	NCT02787083	A Pilot Study of the Effects of Mirabegron on Symptoms in Patients With Interstitial Cystitis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.07.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02787083	A1 andere Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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 4-94 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 4-94 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-94: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MYR301

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit von BLV über einem Zeitraum von 48 Wochen in einer Dosis von 2 mg oder 10 mg einmal täglich zur Behandlung einer chronischen Hepatitis D im Vergleich zu einer verzögerten Behandlung. Die Hypothesen für den primären Endpunkt kombiniertes Ansprechen zu Woche 48 (definiert als nicht nachweisbare HDV-RNA (HDV-RNA <LOD) oder Abnahme der HDV-RNA um ≥2 $\log_{10}$ IU/mL von Baseline und ALT-Normalisierung) lauten: H_{01}: $p_O = p_{M10mg}$ vs. H_{11}: $p_O \neq p_{M10mg}$ H_{02}: $p_O = p_{M2mg}$ vs. H_{12}: $p_O \neq p_{M2mg}$
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Offene, randomisierte, multizentrische Phase 3-Parallelgruppenstudie bei männlichen und weiblichen Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahre mit chronischer Hepatitis D. 150 Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 in die Behandlungsgruppen randomisiert. • Arm A: Beobachtungszeitraum von 48 Wochen gefolgt von BLV 10 mg/Tag für 96 Wochen • Arm: B BLV 2 mg/Tag für 144 Wochen • Arm C: BLV 10 mg/Tag für 144 Wochen. Die Gesamtdauer des Behandlungszeitraums beträgt 144 Wochen. Dieser folgen 96 Wochen Nachbeobachtung. Die Gesamtdauer beträgt demnach 240-244 Wochen (einschließlich der Screening-, Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Globales Studienprotokoll** ***Protokoll Version 3.0 (10. April 2020)*** Abschnitt 2.2 Endpunkte • Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Es wird korrigiert, nicht nachweisbare HDV-RNA <LOD • Explorative Endpunkte: "Klinische Ereignisse" wurde geändert zu "Leberbezogene klinische Ereignisse“

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Abschnitt 4. Auswahl der Studien Bevölkerung, 4. 1 Einschlusskriterien • Kriterium 6. Serum Albumin: >28g/L wurde korrigiert. • Kriterien 8. & 9. Die Dauer der Empfängnisverhütung nach Studienmedikationseinnahme wurde auf 3 Monate spezifiziert. Abschnitt 4. Auswahl der Studien Bevölkerung, 4. 2 Ausschlusskriterien • Kriterium 8 wurde korrigiert zu: Patienten mit unkontrollierter arterieller Hypertonie: systolischer Blutdruck >150 mm Hg und/oder diastolischer Blutdruck >100 mm Hg beim Screening. • Kriterium 12 es wurde folgendes hinzugefügt: Autoimmunhepatitis-Stigmata, die nach Meinung des Prüfers auf eine HDV-Infektion zurückzuführen sind, sind zulässig. • Kriterium 24 es wurde folgendes hinzugefügt: Patienten, die beim Screening eine verbotene Behandlung erhalten, können nicht in die Studie aufgenommen werden es sei denn, diese Behandlung wird vor der Randomisierung abgesetzt. ***Protokoll Version 4.0 (16. September 2021)*** • Übertragung des Sponsorship von MYR zu Gilead. • Aktualisierung des Safety Reporting Prozesses. ***Protokoll Version 5.0 (25. April 2022)*** Abschnitt 2.2 Endpunkte • Hinzufügung des explorativen Endpunkts "Abnahme der HDV-RNA um ≥ 2 log10 IU/ml vom Baseline oder nicht nachweisbare HDV-RNA bei allen Untersuchungen nach Baseline" Abschnitt 8.1 Analyse Population • Präzisierung der Definition des PP-Sets. Abschnitt 8.2.2 Wirksamkeitsanalyse • Umgang mit fehlendem Wert für den primären Endpunkt zu Woche 48: Wertung als Non-Responder bzw. Imputation über LOCF aufgrund von COVID-19 ***Protokoll Version 6.0 (19. October 2022)*** Abschnitt 6.4.4 Prozeduren zur Wirksamkeit • Aktualisierung der Definition zum viralen Durchbruch und zur Definition der Non-Response für die Analyse der virologischen Resistenz

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Protokoll Version 7.0 (25. Januar 2023) Tabelle 1: Übersicht der Visiten und Assessments • Aufnahme einer zusätzlichen Visite zum Zeitpunkt Woche 180 Abschnitt 8.1 und 8.2.5 Zeitpunkt der explorativen Analyse • Aktualisierung der Definition zum viralen Durchbruch und zur Definition der Non-Response für die Analyse der virologischen Resistenz **Russland-spezifisches Studienprotokoll** ***Protokoll Version 3.1 (20. Mai 2020)*** Abschnitt 2.3 Endpunkte • Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Es wird korrigiert, nicht nachweisbare HDV-RNA <LOD • Explorative Endpunkte: "Klinische Ereignisse" wurde geändert zu "Leberbezogene klinische Ereignisse“ Abschnitt 4. Auswahl der Studien Bevölkerung, 4. 1 Einschlusskriterien • Kriterium 6. Serum Albumin: >28g/L wurde korrigiert. • Kriterien 8. & 9. Die Dauer der Empfängnisverhütung nach Studienmedikationseinnahme wurde auf 3 Monate spezifiziert. Abschnitt 4. Auswahl der Studien Bevölkerung, 4. 2 Ausschlusskriterien • Kriterium 8 wurde korrigiert zu: Patienten mit unkontrollierter arterieller Hypertonie: systolischer Blutdruck >150 mm Hg und/oder diastolischer Blutdruck >100 mm Hg beim Screening. • Kriterium 12 es wurde folgendes hinzugefügt: Autoimmunhepatitis-Stigmata, die nach Meinung des Prüfers auf eine HDV-Infektion zurückzuführen sind, sind zulässig. • Kriterium 24 es wurde folgendes hinzugefügt: Patienten, die beim Screening eine verbotene Behandlung erhalten, können nicht in die Studie aufgenommen werden es sei denn, diese Behandlung wird vor der Randomisierung abgesetzt. ***Protokoll Version 4.1 (07. Oktober 2021)*** • Übertragung des Sponsorship von MYR zu Gilead. • Aktualisierung des Safety Reporting Prozesses ***Protokoll Version 5.1 (31.Mai 2022)*** Abschnitt 2.3 Endpunkte • Hinzufügung des explorativen Endpunkts "Abnahme der HDV-RNA um ≥ 2 log10 IU/ml vom Baseline oder nicht

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nachweisbare HDV-RNA bei allen Untersuchungen nach Baseline" Abschnitt 8.1 Analyse Population • Präzisierung der Definition des PP-Sets. Abschnitt 8.2.2 Wirksamkeitsanalyse • Umgang mit fehlendem Wert für den primären Endpunkt zu Woche 48: Wertung als Non-Responder bzw. Imputation über LOCF aufgrund von COVID-19 **Änderungen der im SAP festgelegten statistischen Analysen:** • ***SAP Version 2.0 (30. September 2020)***AEs nach ADA pos./ADA neg. hinzugefügt. • Berechnung der Anzahl der versäumten Dosen angepasst • ***SAP Version 3.0 (20. August 2021)***Ersetzen von MMRM mit ANCOVA für Serum alpha-2-macroglobulin bei Analyse zu Woche 48 • Entfernung von NTCP Polymorphismus und Resistenz aus der Analyse • ***SAP Version 4.0 (25. April 2022)***Revision der TEAE Definition, Hinzufügung der Imputationsmethode für unvollständige Start-/Enddaten für UE • Hinzufügung des explorativen Endpunkts „Abnahme der HDV-RNA um ≥ 2 log10 IU/ml vom Ausgangswert oder nicht nachweisbare HDV-RNA bei allen Untersuchungen nach der Baseline“ Begründung: Spezifikation von Änderungen der statistischen Analyse **Weitere statistische Analysepläne** ***SAP Version 1.0 (144 Wochen, 02. Juni 2023)*** • Spezifikationen der Analysen zu Woche 144 zum Behandlungsende ***SAP Version 2.0 (144 Wochen, 26. Juni 2023)*** • Hinzufügen von Analysen zum explorativen Endpunkt „Veränderung der Nekroinflammation und Entzündung“ anhand der Leberbiopsie **Weitere statistische Analysepläne zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (UESI)** ***SAP Version 1.0 (96 Wochen, 17. Februar 2023)*** • Spezifikationen weiterer UESI und den Analysen zu Woche 96 ***SAP Version 1.0 (144 Wochen, 18. September 2023)***

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Spezifikationen weiterer UESI und den Analysen zu Woche 144 zum Behandlungsende
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: Um für die Teilnahme an dieser Studie in Frage zu kommen, muss eine Person alle der folgenden Kriterien erfüllen: 1) Vorlage einer datierten und unterzeichneten Einwilligungserklärung (ICF). 2) Männlich oder weiblich, im Alter von 18-65 Jahren. 3) Positive anti-HDV-Antikörper-Ergebnisse im Serum oder PCR-Ergebnisse für HDV-RNA im Serum/Plasma seit mindestens 6 Monaten vor dem Screening. 4) Positive PCR-Ergebnisse für HDV-RNA im Serum/Plasma beim Screening. 5) ALT-Wert >1 ULN, aber weniger als 10 ULN. 6) Serumalbumin >28 g/L. 7) Negativer Urin-Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter. 8) Einschlusskriterien für weibliche Probanden: a. Postmenopausal seit mindestens 2 Jahren, oder b. Chirurgisch steril (totale Hysterektomie oder bilaterale Oophorektomie, bilaterale Eileiterligatur, Klammern oder eine andere Art der Sterilisation), oder c. Abstinenz von heterosexuellem Geschlechtsverkehr während der gesamten Studie, oder d. Bereitschaft zur Anwendung hochwirksamer Verhütungsmittel (doppelte Barrieremethode oder Barriere Verhütung in Kombination mit einem hormonellen oder intrauterinen Kontrazeptivum) während der Studie und für 3 Monate nach der letzten Dosis des Studienmedikaments bei Patientinnen die während des Behandlungszeitraums abgesetzt wurde. 9) Männliche Probanden müssen sich verpflichten, eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden (doppelte Barrieremethode oder Barriereverhütung in Kombination mit hormonellen oder intrauterinen Verhütungsmitteln, bei weiblichen Partnern) und während der gesamten Studie und für 3 Monate nach der letzten Dosis des Studienmedikaments bei Patienten, die die Behandlung während des Behandlungszeitraums abgebrochen haben. Ausschlusskriterien Personen, auf die eines der folgenden Kriterien zutrifft, können nicht an dieser Studie teilnehmen: 1) Child-Pugh-Leberinsuffizienz-Score über 7 Punkte. Unkomplizierte Ösophagusvarizen erlaubt; Probanden mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		aktueller Blutung oder Ligatur oder mit einer Blutung oder Ligatur in der den letzten 2 Jahren sind ausgeschlossen. 2) HCV oder unkontrollierte HIV-Koinfektion. Probanden mit HCV-Antikörpern können eingeschlossen werden, wenn der HCV-RNA-Test beim Screening negativ ist. Probanden mit HIV-Infektion können eingeschlossen werden, wenn die CD4-Zellen >500/mL sind und die HIV-RNA seit mindestens 12 Monaten unter LOD liegt. 3) Kreatinin-Clearance <60 mL/min, geschätzt nach der Cockcroft-Gault-Formel. 4) Gesamtbilirubin ≥34,2 µmol/L. Patienten mit höheren Gesamtbilirubinwerten können nach Rücksprache mit dem Studienarzt in die Studie aufgenommen werden, wenn eine solche Erhöhung eindeutig auf das Gilbert-Syndrom zurückzuführen ist, das mit einer geringgradigen Hyperbilirubinämie einhergeht]. 5) Anzeichen einer aktiven oder vermuteten bösartigen Erkrankung oder einer bösartigen Erkrankung in der Vorgeschichte oder einer unbehandelten prämalignen Erkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre (mit Ausnahme eines erfolgreich behandelten Gebärmutterhalskrebs in situ und erfolgreich behandelte Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome nicht weniger als 1 Jahr vor der Untersuchung [und nicht mehr als 3 exzidierte Hautkrebsfälle innerhalb der letzten 5 Jahre vor dem Screening]) oder ein Leberkarzinom in der Vorgeschichte. 6) Systemische Bindegewebserkrankungen. 7) New York Heart Association Klasse III-IV Herzinsuffizienz. 8) Patienten mit unkontrollierter arterieller Hypertonie: systolischer Blutdruck >150 mm Hg und/oder diastolischer Blutdruck >100 mm Hg beim Screening. 9) Frühere oder instabile gleichzeitige Krankheiten oder Zustände, die die Teilnahme an der Studie verhindern. 10) Patienten mit psychischen Störungen oder sozialen Umständen, die es ihnen unmöglich machen, den Anforderungen des Protokolls zu folgen. 11) Aktuelle oder frühere (innerhalb der letzten 2 Jahre) dekompensierte Lebererkrankung, einschließlich Koagulopathie, hepatische Enzephalopathie und Ösophagusvarizenblutung. 12) Eine oder mehrere zusätzliche bekannte primäre oder sekundäre Ursachen für eine Lebererkrankung außer Hepatitis B (z. B. Alkoholismus, Autoimmunhepatitis, bösartige Erkrankungen mit Leberbeteiligung, Hämochromatose, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, Morbus Wilson, andere angeborene oder metabolische Erkrankungen, die die Leber beeinträchtigen, kongestive Herzinsuffizienz oder andere schwere kardiopulmonale Erkrankungen usw.). Das Gilbert-Syndrom, eine gutartige Erkrankung, die mit einer geringgradigen Hyperbilirubinämie einhergeht, schließt Patienten nicht von der Teilnahme an dieser Studie aus. Autoimmunhepatitis-Stigmata, die nach Meinung des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Prüfers auf eine HDV-Infektion zurückzuführen sind, sind zulässig. 13) Anzahl der weißen Blutkörperchen <3.000 Zellen/mm^3 (<1.500 bei afrikanischen Patienten). 14) Neutrophilenzahl <1.500 Zellen/mm^3 (<1.000 bei afrikanischen Patienten). 15) Thrombozytenzahl <60.000 Zellen/mm^3. 16) Verwendung von verbotenen Psychopharmaka beim Screening. 17) Einnahme von Interferonen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening. 18) Transplantation eines festen Organs in der Vorgeschichte. 19) Aktueller Alkoholmissbrauch oder Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten 6 Monate vor der Teilnahme an dieser Studie; Drogenabhängigkeit in der Vergangenheit oder aktuell. 20) Erkrankungen in der Vorgeschichte, die eine regelmäßige Einnahme von systemischen Glukokortikosteroiden (inhalative Glukokortikosteroide sind erlaubt) oder anderen Immunsuppressiva erfordern. 21) Schwangere oder stillende Frauen. 22) Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit Prüfpräparaten innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung. 23) Frühere Einnahme von Bulevirtid, z. B. im Rahmen klinischer Studien. 24) Unfähigkeit, den Anforderungen des Protokolls zu befolgen und sich allen Protokollverfahren zu unterziehen. HINWEIS: Patienten mit medizinischer Kontraindikation für eine Leberbiopsie dürfen an dieser Studie teilnehmen. Solche Patienten sind von den Anforderungen für eine Leberbiopsie in dieser Studie ausgenommen. Patienten, die beim Screening eine verbotene Behandlung erhalten, können nicht in die Studie aufgenommen werden es sei denn, diese Behandlung wird vor der Randomisierung abgesetzt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 16 Zentren in 4 Ländern: Deutschland, Italien, Russland und Schweden
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Bulevirtid:</u> BLV ist ein myristoyliertes N-terminales und amidiertes C-terminales 47-Aminosäure-Lipopeptid. Der Wirkstoff ist als Acetat-Salz erhältlich. Die Arzneimittelformulierung ist ein lyophilisiertes Pulver für Injektionen. BLV wird in sterilen Fläschchen geliefert. Der Inhalt der Ampulle muss vor der Verabreichung in 1 mL sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. BLV wird durch subkutane Injektion verabreicht. BLV (2 mg) ist unter dem Markennamen Hepcludex® in der EU und anderen europäischen Ländern bedingt zugelassen und ist in Russland unter dem Namen Myrcludex B® vollständig

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zugelassen für die Behandlung von chronischer Hepatitis D bei Erwachsenen mit kompensierter Lebererkrankung. Die Verabreichung von BLV wurde hauptsächlich von Probanden zu Hause durchgeführt. An Tagen von Besuchen im Studienzentren wurde BLV im Studienzentrum verabreicht. Mitarbeiter des Studienzentrums informierten die Studienteilnehmer über die korrekte Lagerung, Vorbereitung und subkutane Verabreichung von BLV. Patienten, denen täglich 2 mg BLV verabreicht wurden, haben täglich eine subkutane Injektion durchgeführt. Patienten, denen täglich 10 mg BLV verabreicht wurde, haben täglich 2 subkutane Injektionen hintereinander durchgeführt. Der Zeitraum zwischen 2 Dosen BLV sollte 24±1 Stunden sein. An Besuchstagen im Studienzentren konnte der Verabreichungszeitraum um weitere 3 Stunden erweitert werden. Die Injektionsstellen waren: die äußere Oberfläche der Schulter, die anterolaterale Oberschenkeloberfläche oder die anterolaterale Oberfläche der Bauchdecke mit ausgeprägtem subkutanem Fett. Während des Behandlungszeitraums war es möglich, die Injektionsstellen zu wechseln.
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	**Primärer Endpunkt** Das kombinierte Ansprechen zu Woche 48. Das kombinierte Ansprechen ist definiert als nicht nachweisbare HDV-RNA (HDV-RNA <LOD) oder Abnahme der HDV-RNA um ≥2 $\log_{10}$ IU/mL von Baseline und ALT-Normalisierung. **Sekundäre Endpunkte** • Nicht nachweisbare HDV-RNA zu Woche 48 • ALT-Normalisierung zu Woche 48 • Nicht nachweisbare HDV-RNA 24 Wochen nach dem geplanten Ende der Behandlung (anhaltendes virologisches Ansprechen, SVR24) • Nicht nachweisbare HDV-RNA 48 Wochen nach dem geplanten Ende der Behandlung (anhaltendes virologisches Ansprechen, SVR48) • Veränderung der Lebersteifigkeit im Vergleich zu Baseline gemessen mittels Elastographie in den Wochen 48, 96, 144, 192 und 240. **Explorative Endpunkte** • Veränderung der Nekroinflammation im Vergleich zu Baseline, bewertet anhand von Leberbiopsien • Veränderung der Fibrose im Vergleich zur Baseline, bewertet anhand von Leberbiopsien • Kombiniertes Ansprechen bei allen Post-Baseline-Bewertungen von HDV-RNA und ALT • Nicht nachweisbare HDV-RNA bei allen Beurteilungen von HDV-RNA und ALT

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Abnahme der HDV-RNA um ≥2 log_{10} IU/mL im Vergleich zu Baseline oder nicht nachweisbare HDV-RNA bei allen Untersuchungen nach Baseline • Veränderung der HDV-RNA im Vergleich zu Baseline bei allen Beurteilungen nach dem Ausgangswert • ALT-Normalisierung bei allen Untersuchungen nach Baseline • Veränderung des ALT-Wertes im Vergleich zu Baseline bei allen Untersuchungen nach Studienbeginn • Veränderung des Serum-Alpha-2-Makroglobulins (Fibrosemarker) im Vergleich zu Baseline • HBsAg Sprechen (HBsAg-Abnahme um ≥1 log_{10} IU/mL) bei allen Untersuchungen nach Baseline • HBsAg-Verlust ohne Serokonversion bei allen Untersuchungen nach Baseline • HBsAg-Verlust mit Serokonversion (Vorhandensein von Anti-HBsAg) bei allen Untersuchungen nach Baseline • Veränderung des HBsAg-Wertes im Vergleich zu Baseline bei allen Untersuchungen nach Studienbeginn • Leberassoziierte klinische Ereignisse und leberassoziierte Krankenhausaufenthalte (Anzahl der Krankenhausaufenthalte und Dauer der einzelnen Krankenhausaufenthalte) bei allen Untersuchungen nach Baseline • Veränderung der Lebensqualität im Vergleich zu Baseline bewertet mit Fragebögen bei allen Untersuchungen nach Baseline: o EQ-5D o FSS o HQLQ™ **Sicherheits-Endpunkte** • Unerwünschte Ereignisse (behandlungsbedingt) • Veränderung der Vitalparameter • Veränderung des RR-, PQ-, QRS-, QT- und des herzfrequenzkorrigierten QT-Intervalls (QTc, Bazett) und der Herzfrequenz auf der Grundlage der Auswertung des Elektrokardiogramms • Veränderung bei Labortests (Hämatologie, Gerinnung, Biochemie, Gallensalze im Blut, Vitamin D) **Immunogenitäts-Endpunkte** • Auftreten und Konzentration von Bulevirtid-Antikörpern **Pharmakokinetische Endpunkte** • Plasmakonzentration von Bulevirtid. Die Probennahme erfolgt 1 Stunde ± 15 Minuten nach der Bulevirtid Injektion. Während der ersten 48 Wochen werden pharmakokinetische Proben nur für die Arme B und C

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		entnommen. (nicht für die Gruppe mit verzögerter Behandlung) **Andere Endpunkte** • HDV/HBV-Genotypisierung • NTCP-Polymorphismus (nur bei Non-Respondern und Patienten mit virologischem Durchbruch) • Resistenztests (HBV-Genotyptest mit Schwerpunkt auf der HBV-Hülle, phänotypischer Resistenztest und HDV-Genotyptest) • HBeAg- und HBe-Antikörper-Status bei allen Post-Baseline-Bewertungen (für Patienten mit positivem HBeAg bei Screening) • Andere Parameter in Leberbiospien
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die primäre Analyse der Studie ist der getrennte Vergleich von BLV 2 mg und BLV 10 mg mit einer verzögerten Behandlung über einen Zeitraum von 48 Wochen. Der primäre Endpunkt ist definiert als die Ansprechrate in Woche 48, gemessen an nicht nachweisbarer HDV-RNA oder einem Rückgang um ≥ 2 $\log_{10}$ IU/mL gegenüber dem Ausgangswert in Verbindung mit normalen ALT-Werten innerhalb des Referenzbereichs. Das allgemeine Signifikanzniveau wird 0,05 betragen. Eine Zwischenanalyse wird über die Ansprechraten in Woche 24 durchgeführt. Zur Berücksichtigung der wiederholten Analyse des Ansprechens, wird das nominale zweiseitige Signifikanzniveau auf die Zeitpunkte aufgeteilt, wobei 0,01 für 24 Wochen und 0,04 für 48 Wochen gilt. Zu jedem Zeitpunkt werden die BLV-Dosen mit einer verzögerten Behandlung im Sinne eines hierarchischen Testverfahren verglichen, beginnend mit der höheren Dosis bei den jeweiligen angepassten zweiseitigen Signifikanzniveaus. Die erwarteten Ansprechraten nach 48 Wochen für die BLV-Dosen 2 mg und 10 mg liegen bei 45% oder höher. Die konservative Erwartung für die verzögerte Behandlung liegen bei 8% oder weniger. Diese Annahmen beruhen auf Ergebnissen der vorangegangenen Phase 2-Studie (MYR202). Bei einer Stichprobengröße von 47 Patienten pro Behandlungsgruppe hat ein exakter Test nach Fisher mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,04 eine Aussagekraft von 97,8%, um diesen Unterschied zwischen den Anteilen von BLV 10 mg und der verzögerten Behandlung sowie zwischen den Anteilen von BLV 2 mg und der verzögerten Behandlung aufzudecken. Die Power, beide Nullhypothesen gleichzeitig zurückzuweisen, beträgt 95,6%. Die Stichprobengröße wird leicht auf 50 Patienten pro Behandlungsgruppe erhöht um einige mögliche frühzeitige Abbrüche vor der Exposition zu berücksichtigen. Es werden also 150 Patienten randomisiert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es gab eine Zwischenanalyse zu Woche 24. Studienteilnehmer konnte die Studie in den folgenden Fällen vorzeitig abbrechen: • Einverständniserklärung zurückgezogen • Der Prüfer war der Ansicht, dass es nicht im Interesse des Teilnehmers liegt, die Teilnahme an der Studie fortzusetzen. • Schwerwiegende Protokoll-Abweichung • Gleichzeitige Erkrankung oder Fortschreiten der Grunderkrankung, die nach Ansicht des Prüfers die Bewertung des klinischen Zustands des Teilnehmers erheblich beeinträchtigen könnte. • Bei Verdacht auf Pankreatitis sollte das Studienmedikament abgesetzt und weitere diagnostische Maßnahmen durchgeführt werden. • Die Verabreichung von nicht zulässigen Arzneimitteln war notwendig. • Unannehmbare Toxizitäten oder eine Reaktion, die nach Ansicht des Prüfers weitere Studienverfahren oder einen Abbruch der Studie benötigten • Schwangerschaft • Studienteilnehmer wurde nicht weiterverfolgt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgt nach Abschluss aller für das Screening und Tag 1 vorgesehenen Verfahren (mit Ausnahme der Verabreichung des Studienmedikaments, der Aushändigung des Patiententagebuchs, der Entnahme von Proben für die Pharmakokinetik und der Bewertung von Nebenwirkungen) und der Bestätigung der Eignung der Teilnehmer, mittels eines elektronisches Randomisierungssystems im Verhältnis 1:1:1.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung: Leberzirrhose (ja/nein)
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	Durchführung der Zuteilung: siehe 8a Es handelte sich um eine offene Studie. Die zentralen Labors (mit Ausnahme der Labors für Pharmakokinetik, Immunogenität, NTCP-Polymorphismus und Resistenztests) wurden bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt,	Das elektronische Randomisierungssystem wurde von Prüfern durchgeführt, welche in der Benutzung des Systems geschult wurden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
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?	a) Nein b) Nein c) Nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analysesets:</u> • Randomised Set: definiert als alle eingeschlossenen und randomisierten Patienten • Full Analysis Set (FAS): alle Patienten welche entweder zum Studienarm mit verzögerter Behandlung zugewiesen wurden oder welchen Bulevirtid mindestens einmal nach der Randomisierung verabreicht wurde. • Per-Protocol Sets: o PP 24W Set: alle Probanden der vollständigen Analysegruppe, bei denen keine Protokollabweichung, welche Auswirkungen auf die Zwischenanalyse in Woche 24 des primären Wirksamkeitsendpunkts des kombinierten Ansprechens hat, berichtet wurde. o PP Set: alle Probanden der vollständigen Analysegruppe, bei denen keine Protokollabweichung, welche Auswirkungen auf die Analyse in Woche 48 des primären Wirksamkeitsendpunkts des kombinierten Ansprechens hat, berichtet wurde. o PP 168W Set: alle Probanden der vollständigen Analysegruppe, bei denen keine Protokollabweichung, welche Auswirkungen auf die Zwischenanalyse in Woche 168 des primären Wirksamkeitsendpunkts des kombinierten Ansprechens hat, berichtet wurde. • Safety Analysis Set (SAS): alle Patienten welche entweder zum Studienarm mit verzögerter Behandlung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zugewiesen wurden oder welchen Bulevirtid mindestens einmal nach der Randomisierung verabreicht wurde. Analysemethoden: Alle Wirksamkeitsanalysen wurden am FAS und am PP 24W Set bzw. PP Set durchgeführt. • Kombiniertes Ansprechen zu Woche 48 (Primäres Zielkriterium: Patienten mit fehlenden Daten zu HDV-RNA oder ALT werden als non-Responder betrachtet. Es werden die Responderraten der verschiedenen Studienarme verglichen. (A: p_O; B: p_{M10mg}; C: p_{M2mg}) Fishers exakter Test wird verwendet, um folgende Nullhypothesen zu überprüfen: ○ H_{01}: $p_O=p_{M10mg}$ ○ H_{02}: $p_O=p_{M2mg}$ Das Signifikanzniveau war 0,01 zu Woche 24 und 0,04 zu Woche 48. Es wurden 95%-KI der Responderraten nach Clopper-Pearson bereitgestellt. Außerdem wurden KI für den Responderraten-Unterschied zu Arm A durch Umkehrung von Fishers exaktem Tests berechnet. Für fehlende Werte ohne Zusammenhang mit COVID-19 wurde die Missing-Equals-Failure Methode zur Imputation verwendet. Bei fehlenden Werten im Zusammenhang mit COVID-19 wird die Last-Observation-Carrying-Forward Methode benutzt. • Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte (allgemein): Für fehlende Werte wurde die Missing-equals-Failure Methode zur Imputation verwendet. Für den Endpunkt „Nicht nachweisbare HDV-RNA zu Woche 48“ wurde dieselbe Methode zur Imputation wie für den primären Endpunkt verwendet. - Nicht nachweisbare HDV-RNA zu Woche 48: Es wurden die Anteile der Patienten ohne nachweisbare HDV-RNA zu Woche 48 in Arm B und C verglichen (B: r_{M10mg}; C: $r_{M2mg)}$. Dazu wurde ein exakter Test nach Fisher mit folgender Nullhypothese verwendet: ○ H_{03}: $r_{M2mg}=r_{M10mg}$ Der Test wurde nur durchgeführt, falls die beiden Nullhypothesen der primären Analyse verworfen wurden. Der Test wurde auch für Woche 24 durchgeführt, hier mit Signifikanzniveau 0,01. Bei Woche 48 wurde ein Signifikanzniveau von 0,04 festgelegt. Die korrespondierenden KI aus Umkehrung des Fisher-Tests wurden bereitgestellt. Außerdem wurden 95%-Clopper-Pearson KI für die jeweiligen Patientenanteile bereitgestellt. - ALT-Normalisierung zu Woche 48:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Dieser Endpunkt wurde gleich ausgewertet wie „Nicht nachweisbare HDV-RNA zu Woche 48“. - Nicht nachweisbare HDV-RNA 24 Wochen nach dem geplanten Ende der Behandlung (anhaltendes virologisches Ansprechen, SVR24): Wurde gleich ausgewertet wie „.Nicht nachweisbare HDV-RNA zu Woche 48“. - Nicht nachweisbare HDV-RNA 48 Wochen nach dem geplanten Ende der Behandlung (anhaltendes virologisches Ansprechen, SVR48): Wurde gleich ausgewertet wie „.Nicht nachweisbare HDV-RNA zu Woche 48“. - Veränderung der Lebersteifigkeit im Vergleich zu Baseline gemessen mittels Elastographie in den Wochen 48, 96, 144, 192 und 240: Wurde mithilfe MMRM ausgewertet. Veränderung der Lebersteifigkeit im Vergleich zu Baseline war die abhängige Variable. Alle Untersuchungen nach Baseline flossen in die Untersuchung ein. Das Modell schloss Behandlung, Region, Vorliegen einer Leberzirrhose, Untersuchung und Behandlung durch Untersuchungs-Interaktion als fixierte Effekt-Faktoren mit ein. Baseline Lebersteifigkeit floss als Covariable mit ein. Es wurde Restricted Maximum Likelihood benutzt. Die Variation innerhalb eines Patienten wurde als zufälliger Effekt mit unstrukturierter Kovarianzstruktur modelliert. Die KI basierten auf den geschätzten Mittelwerten (Least-Square Means) und den entsprechenden t-Statistiken. Die Kenward-Roger-Approximation wird zur Schätzung der Freiheitsgrade im Nenner verwendet. Wenn das Modell nicht konvergierte, wurde das Modell mit Kovarianzmatrizen der folgenden Reihenfolge angepasst: heterogene Toeplitz, heterogen autoregressiv, Toeplitz und autoregressiv.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Präspezifizierte Subgruppen:</u> Basierend auf dem Vorhandensein einer Zirrhose (Stratifikationsfaktor) • Patienten mit Zirrhose. • Patienten ohne Zirrhose. Basierend auf Anti-Drug-Antikörpern (ADA): • ADA-positive Patienten. • ADA-negative Patienten.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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: a) 51 b) 51 c) 51 Arm B: a) 49 b) 49 c) 49 Arm C: a) 50 b) 50 c) 50
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Arm A: • Schwangerschaft: 1 • Tod: 1 Arm B: • Einwilligung zurückgezogen: 3 • Schwangerschaft: 1 Arm C: • Einwilligung zurückgezogen: 5 • Entscheidung des Arztes: 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Randomisierung des ersten Patienten: 08. Mai 2019 Randomisierung des letzten Patienten: 23. Dezember 2019 Letzter Beobachtungstermin des letzten Patienten für den primären Endpunkt: 26. November 2020 Studie beendet: 08. August 2024
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.

a: nach CONSORT 2010.

ADA=Anti-Drug-Antikörper, ALT=Alanin-Aminotransferase, BLV=Bulevirtid, CD=Cluster of Differentiation, COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, EQ-5D=European Quality of Life Visual Analogue Scale, FAS=Full-Analysis-Set, FSS=Fatigue Severity Scale, HCV=Hepatitis-C-Virus, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBsAg=Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, HDV=Hepatitis-D-Virus, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, HQLQ=Hepatitis Quality of Life Questionnaire™, ICF=Einwilligungserklärung, KI=Konfidenzintervall, LOCF=Last Observation Carried Forward, (L)LOD=(Untere) Nachweisgrenze, MMRM=Mixed Effect Model Repeat Measurement, NTCP=Natriumtaurocholat-Co-Transport-Polypeptid, PCR=Polymerase-Kettenreaktion, PP=Per Protocol, RNA=Ribonukleinsäure, SAP=Statistischer Analyseplan, SAS=Safety-Analysis-Set, SVR=Anhaltendes virologisches Ansprechen, UE=Unerwünschtes Ereignis, ULN=Oberer Normwert

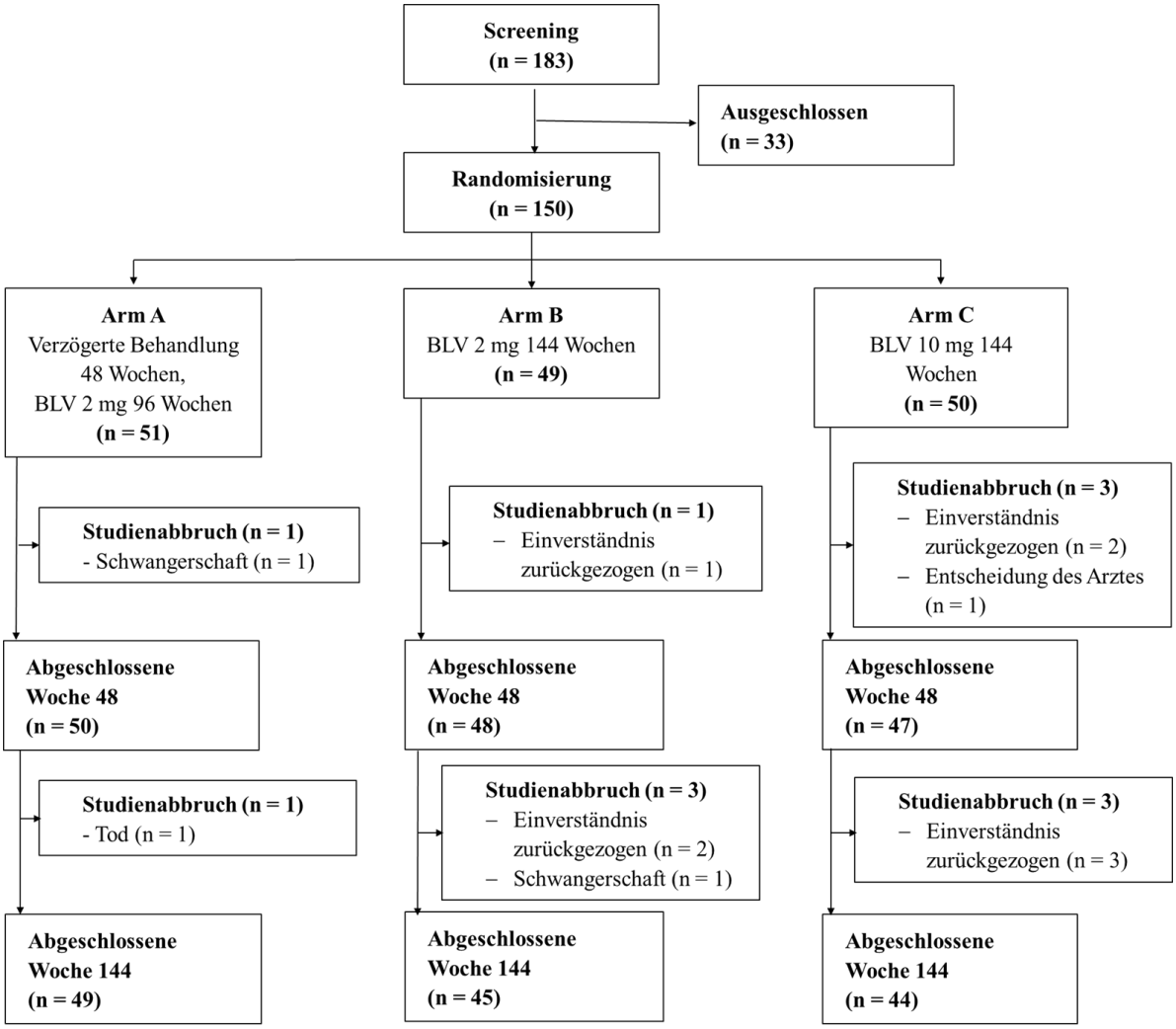

Abbildung 31 (Anhang): Flow-Chart der Studie MYR301
BLV=Bulevirtid

Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MYR202

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit von BLV in Kombination mit TFV und der Vergleich von drei Dosierungen von BLV mit TFV allein in Patienten mit chronischer Hepatitis D. Die Hypothesen für den primären Endpunkt HDV-RNA-Ansprechen (HDV-RNA-Negativierung oder Verringerung um ≥2 $\log_{10}$ IU/mL) von Baseline zu Woche 24 lauten: $H_0: p_A - p_D \leq \delta, H_A: p_A - p_D > \delta$ $H_0: p_B - p_D \leq \delta, H_A: p_B - p_D > \delta$ $H_0: p_C - p_D \leq \delta, H_A: p_C - p_D > \delta$
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Offene, randomisierte, multizentrische Phase 2-Studie bei männlichen und weiblichen Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren mit chronischer Hepatitis D (ICD-10: B 18.0). 120 Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1 auf die Behandlungsgruppen randomisiert: • Gruppe A: BLV 2 mg/Tag + TFV für 24 Wochen, gefolgt von 24 Wochen Follow-up + TFV • Gruppe B: BLV 5 mg/Tag + TFV für 24 Wochen, gefolgt von 24 Wochen Follow-up + TFV • Gruppe C: BLV 10 mg/Tag + TFV für 24 Wochen, gefolgt von 24 Wochen Follow-up + TFV • Gruppe D: TFV für 48 Wochen
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/ Ausschlusskriterien), mit Begründung	Die Studie wurde in Deutschland und Russland durchgeführt. Auf die erste Version des Studienprotokolls (CSP) für die deutschen Studienzentren (Version 2.0, 5. April 2015) folgte eine substanzielle Protokolländerung. In den russischen Studienzentren wurden die ersten Patienten unter CSP Version 4.0 (10. Dezember 2015) rekrutiert. Darauf folgten vier substanzielle Änderungen des Russland-spezifischen Protokolls. Zusätzlich wurden die im SAP dokumentierten geplanten Analysen aktualisiert. **Deutschland-spezifisches Studienprotokoll** Protokolländerung 1 (25. Dezember 2017) • Lagerungsbedingungen für BLV 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Beschreibung der Überwachung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse hinzugefügt. • Möglichkeit für Patienten, den Zeitplan ab der zweiten Dosis von BLV 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. **Russland-spezifisches Studienprotokoll** <u>Protokolländerung 1</u> (16. Februar 2016) • 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 BLV • Zeitplanung der HBV- und HDV-Genotypisierung und Resistenzanalyse verändert. Begründung: Ausschluss der Möglichkeit des Negativierung der HBV-DNA vor dem Hintergrund der TFV-Vorbehandlung, da die HBV- und HDV-Genotypisierung die Anwesenheit von HBV-DNA erfordert <u>Protokolländerung 2</u> (12. Mai 2016) • Möglichkeit zum Ersatz des Midazolam-Originalpräparats mit einem generischen Medikament. Begründung: Der Vertrieb des Midazolam- Originalpräparats wurde eingestellt. <u>Protokolländerung 3</u> (22. Dezember 2016) • Informationen bezüglich Abweichungen vom Zeitplan der Patientenvisiten aktualisiert. • Ein alleiniger Anstieg des Gallensäurespiegels ohne klinische Signifikanz war nicht als unerwünschtes Ereignis zu klassifizieren. • Klarstellungen bezüglich Versandbedingungen von biologischen Proben und Analyseverfahren in zentralen Laboren. <u>Protokolländerung 4</u> (28. September 2017) • Abweichungen zwischen Studienbeschreibung und Studien-Flow-Chart korrigiert. • Möglichkeit für Patienten, den Zeitplan ab der zweiten Dosis von BLV anzupassen, hinzugefügt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 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 BLV und Midazolam korrigiert. • Beschreibung der Schwere von unerwünschten Ereignissen korrigiert. • Beschreibung der Überwachung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse hinzugefügt. **Änderungen der im SAP festgelegten statistischen Analysen:** HDV-RNA-Spiegel: Veränderung der HDV-RNA-Spiegel zu Woche 24 und Woche 48 im Vergleich zu Baseline wurden als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt hinzugefügt. Kombiniertes Ansprechen: Zusätzlich zu der Analyse zu Woche 24, wie im Protokoll angegeben, wurde entschieden, eine zusätzliche Analyse dieses sekundären Endpunktes auch zu Woche 48 durchzuführen. Entwicklung von anti-HBsAg-Antikörpern: Da es keine Patienten mit HBsAg-Verlust gab, war die Analyse der anti-HBsAg-Antikörper nicht notwendig. **Änderungen statistischer Analysen nach Finalisierung des SAP:** Länder- und Zentren-spezifische Verteilung der Patienten: Es wurde nach Fertigstellung des SAP entschieden, die Verteilung von Patienten auf Länder- und Zentren-Ebene nicht darzustellen. Subgruppenanalyse des kombinierten Ansprechens: Es wurde nach Fertigstellung des SAP entschieden, die geplante Subgruppenanalyse für das kombinierte Ansprechen nicht durchzuführen. Terminale Eliminationshalbwertszeit von BLV: Es wurde während der Entwicklung von Analysedatensets festgestellt, dass für den Subzeitraum II keine Daten zur terminalen Eliminationshalbwertszeit von BLV verfügbar waren. Die auf

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		diesen Daten basierenden geplanten Analysen/Darstellungen erfolgten daher nicht. Midazolam- und 1-OHMDL-PK: 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. Subgruppenanalyse: Es wurde vom Sponsor während der Analyse der Sicherheitsdaten entschieden, dass die Visite zur vorzeitigen Beendigung bei einem 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. Änderung der Baseline-Definitionen: Am 18. Februar 2019 wurde entschieden, die Baseline-Definition für Gruppe D (TFV allein) zu ändern, da das Datum der ersten Dosis nur für die drei BLV-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 BLV-Gruppen und die Kontrollgruppe wurde als vernachlässigbar eingeschätzt. Die Baseline wurde daher folgendermaßen in der Datenanalyse definiert: Wenn nicht anders angegeben, war der Baseline-Wert eines Parameters für die BLV-Behandlungsgruppen (Gruppen A-C) definiert als letzter vorhandener Wert vor der ersten Dosis der Studienbehandlung. Für Gruppe D (TFV alleine) war der Baseline-Wert eines Parameters definiert als der letzte vorhandene Wert vor oder zum Datum der Randomisierung. Für die Einteilung der medizinischen Vorgeschichte und der Begleitmedikation als vorherig/begleitend wurde das Datum der ersten BLV-Behandlung (Gruppen A-C) bzw. das Datum der Randomisierung (Gruppe D) als Baseline betrachtet.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Alter zwischen 18 und 65 Jahren zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der informierten Einwilligungserklärung. 2. Serum-HBsAg-positiv für mindestens sechs Monate vor dem Screening. 3. Serum-anti-HDV-Antikörper-positiv für mindestens sechs Monate vor dem Screening. 4. Positives PCR-Ergebnis für Serum-HDV-RNA zum Screening. 5. Patienten mit Leberzirrhose, ungeachtet vorheriger Interferonbehandlung. (Patienten mit Leberzirrhose konnten eingeschlossen werden, falls die Zwischenanalyse eine positive Sicherheitsbeurteilung ergab. Der Sponsor informierte die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zentren über die Ergebnisse der Analyse und die Erlaubnis zum Einschluss der zirrhotischen Patienten [Deutschland-spezifisches Protokoll]). 6. Patienten ohne Leberzirrhose, bei denen eine vorherige Interferonbehandlung versagte oder für die nach Meinung des Prüfarztes aktuell eine Kontraindikation für eine solche Behandlung besteht (einschließlich Vorgeschichte von Interferonunverträglichkeit). (Patienten mit vorheriger Interferonbehandlung konnten nur mindestens 30 Tage nach der letzten Interferondosis eingeschlossen werden.) 7. ALT-Spiegel >1x ULN, aber geringer als 10x ULN. 8. Vorherige Behandlung mit einem Nukleos(t)idanalogon innerhalb der letzten 12 Wochen vor dem geplanten Beginn der Studienbehandlung oder Bereitschaft des Patienten, TFV für mindestens 12 Wochen vor dem geplanten Start der Studienbehandlung einzunehmen. 9. Negativer Urinschwangerschaftstest für Frauen im gebärfähigen Alter. 10. Einschlusskriterien für weibliche Patienten: - Postmenopausal für mindestens zwei 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. September 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) vasektomierter Partner; 7) sexuelle Abstinenz.) 12. Männlich Patienten mussten zustimmen, kein Sperma während der Studie und für drei Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation zu spenden. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Child-Pugh-Score B-C oder über 6 Punkte.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 hepatisches Karzinom. 6. Systemische Störungen des Bindegewebes. 7. Herzinsuffizienz der New-York-Heart-Association 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 <3.000 Zellen/mm^3. 14. Anzahl der Neutrophilen <1.500 Zellen/mm^3. 15. Anzahl der Thrombozyten <60.000 Zellen/mm^3. 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 sechs 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 BLV in vorherigen Studien.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in vier Studienzentren in Deutschland und in zwölf Studienzentren in Russland durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Studie bestand aus einem Screening-Zeitraum, einer Randomisierungs¬visite (Tag 1), einem 24-wöchigen Behandlungs-zeitraum und einem 24-wöchigen Follow-up-Zeitraum. Wenn ein Patient kein Nukleos(t)idanalogon für mindestens 12 Wochen vor dem Einschluss erhalten hatte, wurde die TFV-Behandlung initiiert und für mindestens 84 Tage vor der Randomisierungsvisite fortgesetzt. Die Gruppen A, B und C erhielten verschiedene Dosierungen von BLV und TFV über 24 Wochen, an die sich ein Follow-up-Zeitraum von 24 Wochen mit Fortsetzung der TFV-Behandlung anschloss. Patienten der Gruppe D erhielten TFV sowohl in dem 24-wöchigen Behandlungszeitraum als auch in dem 24-wöchigen Follow-up-Zeitraum. **Bulevirtid** Das Prüfpräparat BLV 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 BLV waren 2, 5 oder 10 mg. Patienten führten die subkutanen Injektionen von BLV selbst durch. Die subkutanen Injektionen mussten alle 24 ± 1 Stunden nach der ersten Dosis durchgeführt werden. Die Dauer der Behandlung betrug 24 Wochen. Für den Fall einer verpassten Dosis war im CSP ein spezielles Vorgehen festgelegt. 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 BLV-Dosis konnte um bis zu einer Stufe (von 5 mg auf 2 mg oder von 10 mg auf 5 mg) reduziert werden. **Tenofovir** Das Vergleichspräparat TFV ist ein zugelassenes Arzneimittel (Viread®), das in der Originalverpackung als Filmtablette zur oralen Einnahme zur Verfügung stand und entsprechend der Fach-/ Produktinformation verabreicht wurde. TFV (Tenofovirdisoproxil 245 mg, äquivalent zu Tenofovirdisoproxilfumarat 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.
6	Zielkriterien	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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	**Primärer Endpunkt** HDV-RNA-Ansprechen HDV-RNA-Ansprechen war definiert als HDV-RNA-Negativierung oder Verringerung um ≥2 $\log_{10}$ IU/mL von Baseline zu Woche 24. **Sekundäre Endpunkte** • 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 ≥2 $\log_{10}$ IU/mL) und normale ALT zu Behandlungswoche 24 und Woche 48 • Veränderung der ALT-Werte zu Woche 24 und Woche 48 im Vergleich zu Baseline • Abwesenheit von Fibroseprogression basierend auf transienter Elastometrie (Fibroscan) zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline (Deutschland-spezifisches Protokoll) • Veränderungen (Abwesenheit oder Zunahme) von Fibrosemarkern: Serum-Alpha-2-Makroglobulin zu Woche 24 und Woche 48 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des HBsAg (definiert als Verringerung des HBsAg-Spiegels, Verschwinden von HBsAg und HBsAg-Serokonversion zu anti-HBsAg) zu Woche 24 und Woche 48 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des HBV-DNA-Spiegels zu Woche 24 und Woche 48 im Vergleich zu 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 im Vergleich zu Baseline (Russland-spezifisches Protokoll) **Sicherheit:** • Unerwünschte Ereignisse • Körperliche Untersuchung • Vitalparameter • 12-Kanal-EKG • Laborparameter (Hämatologie, Koagulationspanel, Blutchemie, Urinanalyse, Gallensäurespiegel im Blut) • Entwicklung von anti-BLV-Antikörpern **Pharmakokinetische Endpunkte:** Plasmakonzentrationen (Hauptstudie):

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• BLV Plasmakonzentrationen (PK-Substudie) (Russland-spezifisches Protokoll): • BLV • Midazolam und sein Hauptmetabolit 1-Hydroxymidazolam (1-OHMDL) PK-Parameter für BLV (PK-Substudie) (Russland-spezifisches Protokoll) PK-Parameter für Midazolam und 1-OHMDL (PK-Substudie) (Russland-spezifisches Protokoll) **Erhebungszeitpunkte** <u>Screening (Visite 1, Tage -112/-28 bis -1)</u> Die Screening-Verfahren wurden bis zu 112 Tage vor der ersten BLV-Dosis durchgeführt, falls der Patient eine Vorbehandlung mit TFV benötigte, oder bis zu 28 Tage vorher für Patienten, die keine Vorbehandlung benötigten. Das Screening umfasste die Untersuchung der Eignung der Patienten anhand der Ein- und Ausschlusskriterien und die Sammlung von Daten zu Demografie, medizinischer Vorgeschichte und initialer Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit für die Studie. Wenn der Patient keine Nukleos(t)idanaloga für mindestens 12 Wochen vor dem Einschluss erhalten hatte, begann der Patient den TFV-Vorbehandlungszeitraum. Wenn der Patient keine Vorbehandlung mit TFV benötigte, wurde der Patient gebeten, innerhalb von 4 Wochen nach dem Screening für die Randomisierungsvisite zur Klinik zurückzukommen. <u>TFV-Vorbehandlungszeitraum (Visite 2-4, Tage -84 bis -1)</u> Wenn der Patient keine Nukleos(t)idanaloga für mindestens 12 Wochen vor dem Einschluss erhalten hatte, der Teilnahme an der Studie zustimmte und gemäß Ein-/Ausschlusskriterien geeignet war, wurde die TFV-Behandlung initiiert. Der TFV-Vorbehandlungszeitraum umfasste zwei Visiten im Studienzentrum (Visite 2 und Visite 4) und ein Telefonat (Visite 03) und wurde bis zu 84 Tage vor der Randomisierungsvisite durchgeführt. Die Visiten während des TFV-Vorbehandlungszeitraums umfassten die Untersuchung der Compliance, die Dokumentation begleitender Behandlungen und Sicherheitsüberwachung. Der Prüfarzt bewertete die Eignung des Patienten basierend auf den zu Visite 4 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. <u>Randomisierung (Visite 1, Tag 1 ± 2 Tage)</u> Die Randomisierung wurde an Tag 1 ± 2 Tage durchgeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 BLV zusammen mit sterilem Wasser, Injektionsspritzen und weiterem Material für die subkutanen Injektionen, TFV-Tabletten und das Patiententagebuch zur Dokumentation der Einnahme der Studienmedikation sowie der unerwünschten Ereignisse (insbesondere Reaktionen an der Injektionsstelle). 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. <u>Behandlungszeitraum (Visite 1-9, Wochen 1-24)</u> Der Behandlungszeitraum umfasste 24 Wochen, während denen 9 Visiten im Studienzentrum durchgeführt wurden. Während des Behandlungszeitraums mussten die subkutanen Injektionen von BLV und die orale Einnahme von TFV alle 24 ± 1 Stunden nach der ersten Dosis erfolgen. 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 BLV und TFV, 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. <u>Follow-up-Zeitraum (Visite FU1 bis FU5, Wochen 25 bis 48)</u> 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 TFV für den Follow-up-Zeitraum, Auswertung des Patiententagebuchs, Rückgabe genutzter und ungenutzter TFV-Packungen. <u>Baseline- und Screening-Untersuchungen</u> • Demografie: Im Screening-Zeitraum wurden Geburtsdatum, Geschlecht und ethnische Gruppe erfasst.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Medizinische Vorgeschichte: Detaillierte Daten der medizinischen Vorgeschichte, einschließlich aller bestehender sowie nach Meinung des Prüfarztes signifikanten vergangenen Erkrankungen wurden während des Screenings erfasst. • 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. • 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. • Vorherige und begleitende Behandlungen: 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. • Weitere Baseline- und Screening-Untersuchungen: Körpergewicht und -größe, abdominaler Ultraschall, Schwangerschaftstest im Urin, Drogenscreening im Urin, Alkoholatemtest, Alpha-Fetoproteintest im Blut, serologischer Assay. <u>Wirksamkeitsuntersuchungen</u> • Virologische Parameter: 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 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. • Transiente Elastometrie der Leber (Fibroscan): Zur Untersuchung der Fibrose wurde eine transiente Elastometrie der Leber (Fibroscan) während des Screenings und am Ende des Behandlungszeitraums (Woche 24) durchgeführt. • Leberbiopsie (Russland-spezifisches Protokoll): Die Leberbiopsie wurde während der Screeningvisite und am Ende des Behandlungs-zeitraums (Woche 24) bei in russische

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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. • Fibrosemarker im Serum: 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. • Weitere Wirksamkeitsuntersuchungen: HBV- und HDV-Genotypisierung, Resistenz-Assay, Bestimmung von NTCP-Polymorphismen. <u>Sicherheitsuntersuchungen</u> • 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. • 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. • Weitere Sicherheitsuntersuchungen: Körperliche Untersuchung. Vitalparameter, 12-Kanal-EKG, Laboruntersuchungen, Bestimmung der Immunogenität. • Patiententagebuch: 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 Vorbereitung und Verabreichung von BLV und Anweisungen zur TFV-Einnahme. Patienten, die an der TFV-Vorbehandlung teilnahmen, wurden in diesem Zeitraum zusätzlichen Untersuchungen unterzogen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die vorherige klinische Studie der Phase 1b/2a (MYR201) in Patienten mit chronischer Hepatitis D zeigte Wirksamkeit in der Monotherapiegruppe in 57% der Patienten nach 24 Behandlungswochen, mit einer Untergrenze des KI von etwa 37%. 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 Nukleos(t)idanaloga wurde in Patienten mit chronischer Hepatitis D kein Ansprechen beobachtet; z. B. zeigte die Studie HIDIT-1 in 90 Patienten mit chronischer Hepatitis D keine Wirkung auf HDV-RNA mit Adefovir-Monotherapie, einem Nukleotidanalogon). Unter Verwendung eines zweiseitigen Tests mit einer Power von 80%, einem Signifikanzlevel von $\alpha = 0{,}05/3 \approx 0{,}0167$ (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. Die Stichprobengröße für jede Behandlungsgruppe wurde mit folgender Gleichung berechnet: $$\mathrm{n} = \frac{\left(\mathrm{z}_{1-\alpha} + \mathrm{z}_{1-\beta}\right)^2}{(p_1 - p_0 - \delta)^2}(p_1(1-p_1) + p_0(1-p_0))$$ 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). Unter Annahme einer Abbruchrate von 5% wird eine Gesamtzahl von 30 Patienten pro Behandlungsgruppe benötigt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	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. Als alle randomisierten Patienten den 24-wöchigen Behandlungs-zeitraum abgeschlossen hatten, wurde eine Zwischenanalyse der Wirksamkeit und Sicherheit durchgeführt und in einem Studienzwischenreport dokumentiert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels eines IWRS im Verhältnis 1:1:1:1.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung: - Land (Russland/Deutschland), - unterzeichnetes Einverständnis zur PK-Substudie (ja/nein) - Leberzirrhose stratifiziert (ja/nein) 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 Randomsierungsliste für Russland überlagert. 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 BLV-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. Für die Rekrutierung in die PK-Substudie wurden in der finalen Phase der Studie betreffende Randomisierungsnummern vorrangig zugeordnet.
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	Es handelt sich um eine offene Studie. Es erfolgte keine Geheimhaltung der Behandlungsfolge.
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	a) Nein b) Nein c) Nein

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienarme A, B und C (BLV+TFV) unterscheiden sich in der BLV-Dosis (2, 5 oder 10 mg/Tag subkutan); in Studienarm D wurde BLV nicht eingesetzt. Bezüglich der TFV-Anwendung bestehen keine Unterschiede zwischen den Studienarmen (A-D).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Kontinuierliche Daten wurden mittels deskriptiver Statistik mit folgenden Parametern zusammengefasst: • 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 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. 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. Alle KI sind zweiseitig mit einem nominalen Konfidenzniveau von 95%, sofern nicht anders angegeben. **Baseline** Wenn nicht anders angegeben, war der Baseline-Wert eines Parameters für die BLV-Behandlungsgruppen definiert als letzter vorhandener Wert vor der ersten Dosis der Studienbehandlung. Für Gruppe D (TFV) war der Baseline-Wert eines Parameters definiert als der letzte vorhandene Wert vor oder zum Datum der Randomisierung. Für die Einteilung der medizinischen Vorgeschichte und der begleitenden Medikationen als vorherig/begleitend wurde das Datum der ersten BLV-Behandlung (Gruppen A-C) oder das Datum der Randomisierung (Gruppe D) als Baseline betrachtet. Zeiträume wurden auf das Datum der Randomisierung (Tag 1) bezogen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Datenanalysesets Folgende Datenanalysesets wurden in der Studie verwendet: **Modifiziertes Intention-to-Treat (mITT)-Analyseset**, definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. **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 Wirksamkeitsendpunkt 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. 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 TFV anstelle des TFV 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. **Sicherheitsanalyseset**, definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. **Pharmakokinetik-Konzentration-Analyseset (PKCAS)**, definiert als Subset aller Patienten des Sicherheitsanalysesets, für die mindestens eine gemessene Konzentration vorhanden war. **Pharmakokinetik-Analyseset**, 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 aufwiesen. 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. **Bewertung des primären Wirksamkeitsendpunktes** HDV-RNA-Ansprechen: Für jede der drei BLV-Behandlungsgruppen wurde die Nullhypothese keines klinisch signifikanten Unterschieds im Anteil der Responder im Vergleich zur Kontrollgruppe (TFV) 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. Als unterstützende Analyse wurde der exakte Fisher-Test verwendet. Für jede der drei BLV-Behandlungsgruppen wurden in Woche 24 separate Tests gegen die Kontrollgruppe durchgeführt. **Bewertung der sekundären Wirksamkeitsendpunkte**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Veränderung der HDV-RNA-Spiegel im Vergleich zu Baseline Die Veränderung der HDV-RNA-Spiegel im Vergleich zu Baseline wurde mittels van-Elteren-Tests analysiert. Zweiseitige, Stratifizierungsfaktor-adjustierte Tests wurden verwendet, um separate paarweise Vergleiche der BLV-Behandlungsgruppen mit der Kontrollgruppe zu Woche 24 und Woche 48 im Vergleich zu Baseline durchzuführen. Aufrechterhalten des HDV-RNA-Ansprechens 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 BLV-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 BLV-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. Veränderung der ALT-Werte im Vergleich zu Baseline Die Veränderung der ALT-Werte zu Woche 24 und Woche 48 im Vergleich zu 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 jede der drei BLV-Behandlungsgruppen wurden getrennte Tests gegen die Kontrollgruppe durchgeführt, für die Wochen 24 und 48. Veränderung von Fibrosemarkern Die Veränderung des Fibrosemarkers (Alpha-2-Makroglobulin) zu Woche 24 und Woche 48 im Vergleich zu Baseline wurde mittels van-Elteren-Tests analysiert. Veränderung des HBsAg Die Veränderung des HBsAg zu Woche 24 und Woche 48 im Vergleich zu 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 BLV-Behandlungsgruppen wurden getrennte Tests gegen die Kontrollgruppe durchgeführt, für die Wochen 24 und 48. Verbesserung der histologischen Befunde oder Abwesenheit einer Fibroseprogression Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit einer Verbesserung (Abnahme) oder Verschlechterung (Zunahme) um

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		mindestens 1 Punkt werden für die histologischen Parameter dargestellt. Es werden zusammenfassende Statistiken zur Lebersteifigkeit (gemessen in kPa mittels transienter Elastometrie) für Baseline und Woche 24, sowie für die Veränderung im Vergleich zu 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. <u>Andere Wirksamkeitsendpunkte</u> HBV- und HDV-Genotypisierung sowie Daten des Resistenztests werden deskriptiv pro Visite dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die folgenden Subgruppen waren für die Analyse definiert: • 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)	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:** a) n = 28 b) n = 28 (mindestens eine Dosis), n = 28 (vollständige Behandlung) c) n = 28 **Arm B:** a) n = 32 b) n = 32 (mindestens eine Dosis), n = 30 (vollständige Behandlung) c) n = 32 **Arm C:** a) n = 30 b) n = 30 (mindestens eine Dosis), n = 29 (vollständige Behandlung) c) n = 30 **Arm D:** a) n = 30 b) n = 28 (mindestens eine Dosis), n = 25 (vollständige Behandlung) c) n = 28
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen	<u>Arm A:</u> Kein Studienabbruch.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Arm B: Ein Patient brauch die Studie auf eigenen Wunsch ab, ein Patient war Lost-to-Follow-up und ein Patient brach wegen eines unerwünschten Ereignisses ab. Arm C: Zwei Patienten brachen die Studie auf eigenen Wunsch ab. Arm D: Ein Patient brach die Studie aufgrund von Krankheits-progression 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. Februar 2016 Letzte Visite des letzten Patienten: 31. Januar 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=Area under the Curve, BLV=Bulevirtid, CRF=Case Report Form, CSP=Studienprotokoll, CTFG=Clinical Trials Facilitation and Coordination Group, CYP3A=Cytochrom P450 Isoenzym 3A, DNA=Desoxyribonukleinsäure, EKG=Elektrokardiogramm, ELISA=Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBsAg=Hepatitis-B-Oberflächenantigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, HCV=Hepatitis-C-Virus, HDAg=Hepatitis-D-Antigen, HDV=Hepatitis-D-Virus, HIDIT=Hep-Net International Delta Hepatitis Intervention Trial, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, ICD=International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, IWRS=Interactive Web Response System, KI=Konfidenzintervall, mITT=Modifiziertes Intention-to Treat, NTCP=Natriumtaurocholat-Co-Transport-Polypeptid, PCR=Polymerase-Kettenreaktion, PK=Pharmakokinetik, PKCAS=Pharmakokinetik-Konzentration-Analyseset, PPAS=Per-Protocol-Analyseset, RNA=Ribonukleinsäure, SAP=Statistischer Analyseplan, TFV=Tenofovir, ULN=Oberer Normwert

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

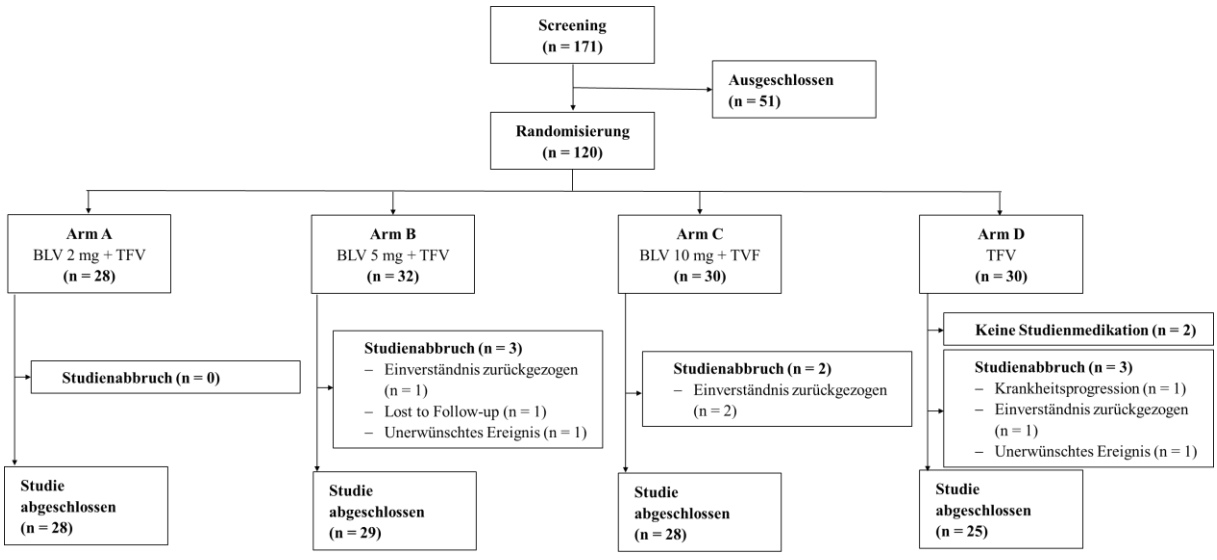

Abbildung 32 (Anhang): Flow-Chart der Studie MYR202
BLV=Bulevirtid, TDF=Tenofovirdisoproxil

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 4-96 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MYR301

Studie: MYR301

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
INTERIM WEEK 96 CLINICAL STUDY REPORT	A
Statistical Analysis Plan Version 4.0	B
Protocol Version 7.0	C

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 um eine randomisierte Studie

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde mittels elektronische Randomisierungssystems durchgeführt.

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:

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 waren weder die Patienten noch die Prüfärzte gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es waren weder die Patienten noch die Prüfärzte gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da es keine Hinweise auf Aspekte gibt, die Ergebnisse auf Studienebene verzerren, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, allerdings ist eine Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Kombiniertes Ansprechen: Virologisches und biochemisches Ansprechen (HDV)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, allerdings ist eine Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt nicht möglich, da es auf einem objektiv gemessenen Laborergebnis beruht.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: EQ-VAS

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus den oben genannten Punkten ergab sich die Einstufung zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: FSS

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus den oben genannten Punkten ergab sich die Einstufung zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: HQLQ

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus den oben genannten Punkten ergab sich die Einstufung zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus den oben genannten Punkten ergab sich die Einstufung zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial.

Tabelle 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MYR202

Studie: MYR202

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
CLINICAL STUDY REPORT – AMENDMENT 1	A
Statistical Analysis Plan	B
CLINICAL STUDY PROTOCOL Version 7.0	C

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 um eine randomisierte Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ursprünglich war in der Studie, basierend auf Protokollversion 4.0, eine permutierte Blockrandomisierung geplant. Nach der Einführung von Protokollversion 5.0, und damit auch der PK-Substudie, wurde eine zweite Randomisierung in Russland eingeführt. Von insgesamt 120 Patienten gaben 25 ihr Einverständnis an der PK-Substudie teilzunehmen, wodurch sie automatisch im Verhältnis 1:1:1 auf einen der drei Verumarme randomisiert wurden. Ohne Einverständnis zu der PK-Substudie wurde die Randomisierung 1:1:1:1 auf alle Behandlungsarme durchgeführt. Da somit die Zuteilung zu dem Verumarm nicht rein zufällig erfolgte, sondern beeinflussbar war, kann nicht von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz ausgegangen werden.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Ursprünglich war in der Studie, basierend auf Protokollversion 4.0, eine permutierte Blockrandomisierung geplant. Nach der Einführung von Protokollversion 5.0, und damit auch der PK-Substudie, wurde eine zweite Randomisierung in Russland eingeführt. Von insgesamt 120 Patienten gaben 25 ihr Einverständnis an der PK-Substudie teilzunehmen, wodurch sie automatisch im Verhältnis 1:1:1 auf einen der drei Verumarme randomisiert wurden. Ohne Einverständnis zu der PK-Substudie wurde die Randomisierung 1:1:1:1 auf alle Behandlungsarme durchgeführt. Somit kann nicht von einer Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es waren weder die Patienten noch die Prüfärzte gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es waren weder die Patienten noch die Prüfärzte gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Da der statistische Analyseplan (Version 1.0: 24. Oktober 2018, Finale Version 2.0: 13. November 2018) erst nach dem Datum des Datenschnitts (31. Januar 2018) finalisiert wurde, kann nicht von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Russland vs. Deutschland), Einverständnis zur PK-Substudie (ja/nein) und Vorliegen einer Leberzirrhose (ja/nein), obwohl im Studienprotokoll und im statistischen Analyseplan lediglich das Vorliegen einer Leberzirrhose als Stratifizierungsfaktor genannt wurde. Die Änderung wurde nicht begründet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der diversen Mängel hinsichtlich der Randomisierung, Stratifizierung und ergebnisabhängigen Berichterstattung wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als hoch eingestuft,

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es liegt aufgrund der diversen Aspekte, die schon auf Studienebene zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial geführt haben, auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: Kombiniertes Ansprechen: Virologisches und biochemisches Ansprechen (HDV)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es liegt aufgrund der diversen Aspekte, die schon auf Studienebene zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial geführt haben, auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: EQ-VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es liegt aufgrund der diversen Aspekte, die schon auf Studienebene zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial geführt haben, auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: FSS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es liegt aufgrund der diversen Aspekte, die schon auf Studienebene zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial geführt haben, auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: HQLQ

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es liegt aufgrund der diversen Aspekte, die schon auf Studienebene zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial geführt haben, auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Die Endpunkterheber waren nicht verblindet

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es liegt aufgrund der diversen Aspekte, die schon auf Studienebene zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial geführt haben, und aufgrund der fehlenden Verblindung, auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

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: endpunktübergreifend; 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 Patientenanzahlen 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:

Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen

Im Folgenden finden sich ergänzende Informationen zur Spezifikation von UE.

Anhang 4-G (Analysen) liegt als separater Anhang vor.

Tabelle 4-98 (Anhang): UESI Knochenereignisse und Verlust von Knochendichte – Gilead MST-List

Version	Search Name	Term Code	Preferred Term
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10000397	Acetabulum fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10002544	Ankle fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10005954	Bone development abnormal
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10005956	Bone disorder
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10006002	Bone pain
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10009245	Clavicle fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10009506	Closed fracture manipulation
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10009829	Coccydynia
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10010149	Complicated fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10010214	Compression fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10015741	External fixation of fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10016042	Facial bones fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10016450	Femoral neck fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10016454	Femur fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10016667	Fibula fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10016747	Flail chest
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10016970	Foot fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10016997	Forearm fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10017076	Fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10017081	Fracture delayed union
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10017085	Fracture malunion
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10017088	Fracture nonunion
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10017107	Fracture of clavicle due to birth trauma
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10017296	Fractured maxilla elevation
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10017308	Fractured sacrum
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10017310	Fractured skull depressed
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10018720	Greenstick fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10019114	Hand fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10020096	Hip arthroplasty
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10020100	Hip fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10020462	Humerus fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10021343	Ilium fracture

Version	Search Name	Term Code	Preferred Term
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10021417	Immobile
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10022576	Internal fixation of fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10023149	Jaw fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10023506	Kyphoscoliosis
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10023509	Kyphosis
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10027487	Metatarsalgia
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10028200	Multiple fractures
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10030527	Open fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10030682	Open reduction of fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10031240	Osteodystrophy
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10031248	Osteolysis
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10031250	Osteomalacia
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10031282	Osteoporosis
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10031285	Osteoporosis postmenopausal
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10031290	Osteoporotic fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10033433	Pain in jaw
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10034122	Patella fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10034156	Pathological fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10036315	Post-traumatic osteoporosis
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10037802	Radius fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10038519	Renal rickets
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10038642	Resorption bone increased
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10039117	Rib fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10039119	Rickets
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10039579	Scapula fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10039984	Senile osteoporosis
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10040780	Skeletal survey abnormal
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10040782	Skeletal traction
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10040960	Skull fractured base
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10041541	Spinal compression fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10041569	Spinal fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10041605	Spinal X-ray abnormal
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10042015	Sternal fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10042212	Stress fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10043827	Tibia fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10045375	Ulna fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10047626	Vitamin D deficiency
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10047920	Wheelchair user
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10048049	Wrist fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10048160	X-ray of pelvis and hip abnormal
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10048617	Pseudarthrosis

Version	Search Name	Term Code	Preferred Term
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10048710	Sacral pain
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10048877	Vertebral lesion
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10048948	Bedridden
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10049088	Osteopenia
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10049128	Shoulder fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10049164	Fractured coccyx
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10049470	Bone density decreased
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10049514	Traumatic fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10049747	Pubic pain
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10049904	Osteoporosis prophylaxis
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10049946	Cervical vertebral fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10049947	Lumbar vertebral fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10049948	Thoracic vertebral fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10050778	Walking aid user
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10050939	Osteocalcin increased
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10050973	Bone densitometry
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10051728	Bone erosion
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10051763	Bone marrow oedema
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10052013	Spondylolysis
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10052451	Osteoporosis circumscripta cranii
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10052614	Comminuted fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10053204	Walking disability
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10053206	Fracture displacement
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10053631	Bone swelling
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10053811	Blood 1,25-dihydroxycholecalciferol decreased
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10053813	Blood 25-hydroxycholecalciferol decreased
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10053962	Epiphyseal fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10056809	Bone formation decreased
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10056812	Body height decreased
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10057147	Fracture debridement
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10057609	Fracture reduction
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10058907	Spinal deformity
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10058972	Bone metabolism disorder
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10059362	Fractured zygomatic arch elevation
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10059570	Blood alkaline phosphatase increased
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10059657	Pyridinoline urine increased
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10061161	Pelvic fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10061363	Skeletal injury

Version	Search Name	Term Code	Preferred Term
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10061365	Skull fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10061394	Upper limb fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10061586	X-ray limb abnormal
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10061599	Lower limb fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10061728	Bone lesion
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10061941	Bone scan abnormal
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10061959	Fracture treatment
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10062188	Vitamin D abnormal
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10062189	Vitamin D decreased
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10062623	Hungry bone syndrome
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10062624	High turnover osteopathy
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10063565	Vertebroplasty
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10064210	Bone fissure
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10064211	Bone fragmentation
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10064269	Bone marrow oedema syndrome
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10065263	Deoxypyridinoline urine increased
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10065317	Vertebral wedging
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10065687	Bone loss
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10066094	Torus fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10066112	Immobilisation prolonged
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10066184	Avulsion fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10066386	Impacted fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10068789	Bone density abnormal
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10068975	Bone atrophy
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10069044	C-telopeptide increased
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10069045	Bone resorption test abnormal
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10069053	Bone formation test abnormal
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10069066	Intramedullary rod insertion
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10069135	Periprosthetic fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10070073	Scapulothoracic dissociation
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10070682	Cementoplasty
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10070884	Atypical femur fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10072132	Fracture pain
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10072395	Atypical fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10073162	Chance fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10073853	Osteochondral fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10074362	Sacroiliac fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10074551	Limb fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10074807	Spinal fusion fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10076235	Vertebral body replacement

Version	Search Name	Term Code	Preferred Term
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10076525	Tartrate-resistant acid phosphatase decreased
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10077270	Surgical fixation of rib fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10077431	Rachitic rosary
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10077495	Locomotive syndrome
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10077603	Craniofacial fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10077756	Spinal flattening
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10078095	Chronic kidney disease-mineral and bone disorder
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10078358	Costal cartilage fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10078749	Lisfranc fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10078949	Bone metabolism biochemical marker increased
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10079226	Housebound
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10079423	Fracture blisters
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10079583	Serum procollagen type III N-terminal propeptide decreased
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10079584	Serum procollagen type I N-terminal propeptide decreased
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10079667	Metaphyseal corner fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10079813	Fracture infection
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10079864	Subchondral insufficiency fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10080404	Pseudofracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10080550	Osteophyte fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10081343	Maisonneuve fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10081362	Hypophosphataemic osteomalacia
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10081730	Degenerative bone disease
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10083139	Magnetic resonance imaging spinal abnormal
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10083585	Skull fracture treatment
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10083586	Spinal fracture treatment
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10085093	Craniofacial injury
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10085543	Neurogenic fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10085585	Osteo-meningeal breaches
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10086353	Lumbar flexion syndrome
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10086407	Pelvic misalignment
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10086421	Bone demineralisation
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10087122	Vertebral end plate impression
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10087273	Depressed fracture
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10088639	Alveolar bone defect
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10088658	Bone growth stimulation
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10088728	Core decompression
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10088941	Bone non-union

Version	Search Name	Term Code	Preferred Term
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10088982	Minimally invasive osteosynthesis
26.0	KUR_BONE EVENTS/LOSS OF BONE DENSITY	10089009	Computerised tomogram spine abnormal
MST=MedDRA Search Term, UESI=Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse			

Tabelle 4-99 (Anhang): UESI Ausgewählte medizinische Ereignisse – Gilead MST-List

Version	Search Name	Term Code	Preferred Term
26.0	EMA DME	10000804	Acute hepatic failure
26.0	EMA DME	10001507	Agranulocytosis
26.0	EMA DME	10002198	Anaphylactic reaction
26.0	EMA DME	10002199	Anaphylactic shock
26.0	EMA DME	10002216	Anaphylactoid reaction
26.0	EMA DME	10002424	Angioedema
26.0	EMA DME	10002965	Aplasia pure red cell
26.0	EMA DME	10002967	Aplastic anaemia
26.0	EMA DME	10003827	Autoimmune hepatitis
26.0	EMA DME	10003885	Azotaemia
26.0	EMA DME	10005169	Blindness
26.0	EMA DME	10011878	Deafness
26.0	EMA DME	10011891	Deafness neurosensory
26.0	EMA DME	10011894	Deafness permanent
26.0	EMA DME	10011900	Deafness transitory
26.0	EMA DME	10012455	Dermatitis exfoliative
26.0	EMA DME	10012456	Dermatitis exfoliative generalised
26.0	EMA DME	10015218	Erythema multiforme
26.0	EMA DME	10016288	Febrile neutropenia
26.0	EMA DME	10018687	Granulocytopenia
26.0	EMA DME	10018910	Haemolysis
26.0	EMA DME	10018916	Haemolytic anaemia
26.0	EMA DME	10019663	Hepatic failure
26.0	EMA DME	10019680	Hepatic infarction
26.0	EMA DME	10019692	Hepatic necrosis
26.0	EMA DME	10019772	Hepatitis fulminant
26.0	EMA DME	10022694	Intestinal perforation
26.0	EMA DME	10030924	Optic ischaemic neuropathy
26.0	EMA DME	10033645	Pancreatitis
26.0	EMA DME	10033647	Pancreatitis acute
26.0	EMA DME	10033661	Pancytopenia
26.0	EMA DME	10036807	Progressive multifocal leukoencephalopathy
26.0	EMA DME	10037383	Pulmonary fibrosis

Version	Search Name	Term Code	Preferred Term
26.0	EMA DME	10037400	Pulmonary hypertension
26.0	EMA DME	10038435	Renal failure
26.0	EMA DME	10039012	Reye's syndrome
26.0	EMA DME	10039020	Rhabdomyolysis
26.0	EMA DME	10042033	Stevens-Johnson syndrome
26.0	EMA DME	10042441	Sudden visual loss
26.0	EMA DME	10043648	Thrombotic thrombocytopenic purpura
26.0	EMA DME	10044066	Torsade de pointes
26.0	EMA DME	10044223	Toxic epidermal necrolysis
26.0	EMA DME	10044245	Toxic optic neuropathy
26.0	EMA DME	10047290	Ventricular fibrillation
26.0	EMA DME	10049151	Neutropenic sepsis
26.0	EMA DME	10049418	Sudden cardiac death
26.0	EMA DME	10052400	Oedematous pancreatitis
26.0	EMA DME	10059482	Neutropenic infection
26.0	EMA DME	10061373	Sudden hearing loss
26.0	EMA DME	10062959	Neutropenic colitis
26.0	EMA DME	10063119	Anaphylactoid shock
26.0	EMA DME	10064911	Pulmonary arterial hypertension
26.0	EMA DME	10065553	Bone marrow failure
26.0	EMA DME	10066127	Ischaemic pancreatitis
26.0	EMA DME	10069002	Autoimmune pancreatitis
26.0	EMA DME	10069175	Product contamination microbial
26.0	EMA DME	10069339	Acute kidney injury
26.0	EMA DME	10072268	Drug-induced liver injury
26.0	EMA DME	10072753	Transmission of an infectious agent via product
DME=Designated Medical Event; MST=MedDRA Search Term, UESI=Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse			

Tabelle 4-100 (Anhang): Spezifikationen zu MedDRA-PT bzgl. Erkrankungsbezogener Ereignisse und Leber-assoziierte klinische Ereignisse

Ereignis	Preferred Term
Erkrankungsbezogene Ereignisse	Disease progression
Erkrankungsbezogene Ereignisse	Hepatitis D
Erkrankungsbezogene Ereignisse	Hepatic cirrhosis
Erkrankungsbezogene Ereignisse	Jaundice
Erkrankungsbezogene Ereignisse	Coagulopathy
Erkrankungsbezogene Ereignisse	Ascites
Erkrankungsbezogene Ereignisse	Bacterascites
Erkrankungsbezogene Ereignisse	Spontaneous bacterial peritonitis
Erkrankungsbezogene Ereignisse	Hepatic encephalopathy
Erkrankungsbezogene Ereignisse	Coma hepatic

Ereignis	**Preferred Term**
Erkrankungsbezogene Ereignisse	Asterixis
Erkrankungsbezogene Ereignisse	Oesophageal varices haemorrhage
Erkrankungsbezogene Ereignisse	Gastric varices haemorrhage
Erkrankungsbezogene Ereignisse	Intestinal varices haemorrhage
Erkrankungsbezogene Ereignisse	Anorectal varices haemorrhage
Erkrankungsbezogene Ereignisse	Hepatic cancer
Erkrankungsbezogene Ereignisse	Hepatocellular carcinoma
Erkrankungsbezogene Ereignisse	Liver carcinoma ruptured
Erkrankungsbezogene Ereignisse	Mixed hepatocellular cholangiocarcinoma
Erkrankungsbezogene Ereignisse	Liver transplant
Erkrankungsbezogene Ereignisse	Renal and liver transplant
Erkrankungsbezogene Ereignisse	Acute hepatic failure
Erkrankungsbezogene Ereignisse	Subacute hepatic failure
Erkrankungsbezogene Ereignisse	Acute on chronic hepatic failure
Erkrankungsbezogene Ereignisse	Hepatic failure
Erkrankungsbezogene Ereignisse	Hepatorenal syndrome
Erkrankungsbezogene Ereignisse	Hepatorenal failure
Erkrankungsbezogene Ereignisse	Hepatopulmonary syndrome
Leber-assoziierte klinische Ereignisse	Hepatic cirrhosis
Leber-assoziierte klinische Ereignisse	Jaundice
Leber-assoziierte klinische Ereignisse	Coagulopathy
Leber-assoziierte klinische Ereignisse	Ascites
Leber-assoziierte klinische Ereignisse	Bacterascites
Leber-assoziierte klinische Ereignisse	Spontaneous bacterial peritonitis
Leber-assoziierte klinische Ereignisse	Hepatic encephalopathy
Leber-assoziierte klinische Ereignisse	Coma hepatic
Leber-assoziierte klinische Ereignisse	Asterixis
Leber-assoziierte klinische Ereignisse	Oesophageal varices haemorrhage
Leber-assoziierte klinische Ereignisse	Gastric varices haemorrhage
Leber-assoziierte klinische Ereignisse	Intestinal varices haemorrhage
Leber-assoziierte klinische Ereignisse	Anorectal varices haemorrhage
Leber-assoziierte klinische Ereignisse	Hepatic cancer
Leber-assoziierte klinische Ereignisse	Hepatocellular carcinoma
Leber-assoziierte klinische Ereignisse	Liver carcinoma ruptured
Leber-assoziierte klinische Ereignisse	Mixed hepatocellular cholangiocarcinoma
Leber-assoziierte klinische Ereignisse	Liver transplant
Leber-assoziierte klinische Ereignisse	renal and liver transplant
Leber-assoziierte klinische Ereignisse	Acute hepatic failure
Leber-assoziierte klinische Ereignisse	Subacute hepatic failure
Leber-assoziierte klinische Ereignisse	Acute on chronic hepatic failure
Leber-assoziierte klinische Ereignisse	Hepatic failure
Leber-assoziierte klinische Ereignisse	Hepatorenal syndrome

Ereignis	**Preferred Term**
Leber-assoziierte klinische Ereignisse	Hepatorenal failure
Leber-assoziierte klinische Ereignisse	Hepatopulmonary syndrome
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT=Preferred Term	