



## (21730) HEPCLUDEX, Gilead Sciences Switzerland Sàrl

### Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Februar 2025

#### 1 Zulassung Swissmedic

HEPCLUDEX wurde von Swissmedic per 5. Februar 2024 mit folgender Indikation zugelassen:

*„HEPCLUDEX wird angewendet zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung.“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### Wirkmechanismus<sup>1</sup>

*Bulevirtid ist ein 47 Aminosäuren langes, N-terminal myristoyliertes, vom HBV-L-Protein abgeleitetes, synthetisches Lipopeptid. Bulevirtid blockiert das Eindringen von HBV und HDV in Hepatozyten, indem es an den essenziellen HBV- und HDV-Eingangszepher NTCP bindet und diesen inaktiviert.*

##### Krankheitsbild<sup>2</sup>

Das Hepatitis-D-Virus (HDV) ist ein defektes Satelliten-RNA-Virus, das die Hülle des Hepatitis-B-Virus (HBV) benötigt, um seine Pathogenität voll zu entfalten; daher tritt Hepatitis D immer in Gegenwart von HBV auf. Ca. 5% der Patienten mit einer HBV-Infektion sind ebenfalls mit HDV infiziert.<sup>3</sup> In den meisten Fällen einer HDV-Infektion wird die HBV-Replikation durch das HDV auf ein niedriges Niveau unterdrückt.

Folgende klinische Manifestationen treten auf:

- Bei einer akuten Co-Infektion (gleichzeitige Infektion mit HBV/HDV) verschlimmert sich in der Regel der Verlauf der HBV, sodass Komplikationen und eine fortgeschrittene Zirrhose wahrscheinlicher sind. Klinisch ist hier kein Unterschied zu einer akuten HBV-Infektion ersichtlich und der Verlauf ist in der Regel vorübergehend und selbstlimitierend.
- Eine akute Superinfektion bei einem Patienten mit chronischer HBV kann sich als schwere akute Hepatitis bei einem zuvor unerkannten HBV-Träger oder als Verschlimmerung einer bereits bestehenden chronischen Hepatitis B darstellen.
- Eine chronische HDV-Infektion (CHD) verschlimmert in der Regel die bereits bestehende, durch HBV verursachte Lebererkrankung. Daher ist das Fortschreiten bestehender Leberschädigungen oft schneller als bei Patienten mit einer HBV-Monoinfektion. Eine CHD ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose und hepatischer Komplikationen, einschliesslich der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC), verbunden.

<sup>1</sup> *Genehmigte Fachinformation HEPCLUDEX (Stand 05.02.2024).*

<sup>2</sup> *UpToDate 18.10.2023 Treatment and prevention of hepatitis D virus infection.*

<sup>3</sup> *EMA 25.07.2023 Type II variation assessment report Hepcludex (bulevirtide).*

Der klinische Verlauf wird von mehreren Faktoren beeinflusst, darunter der HDV-Genotyp. Der vorherrschende Genotyp in der westlichen Welt ist Genotyp 1. Das Virus wird meistens perkutan oder durch direkten Kontakt mit Körperflüssigkeiten übertragen.

#### Standard of Care<sup>4</sup>

Die Therapie mit PEG-Interferon wirkt gegen HDV und HBV indem es die Vermehrung der beiden Virustypen hemmt. Andere Medikamente, wie beispielsweise Nukleosid- und Nukleotidanaloga (NA) wie Lamivudin, Entecavir oder Tenofovir (TDF) sind als Therapie gegen HBV geeignet, sie scheinen allerdings keinen Effekt auf die Delta-Viren zu haben. Seit ein paar Jahren wird Bulevirtid durch die Guidelines empfohlen.

Wenn die Therapie beendet werden kann, ist eine regelmässige ärztliche Kontrolle dennoch wichtig. Auch nach Jahren kann die Hepatitis-D-Virusmenge plötzlich wieder ansteigen.

Aktuell sind zwei Therapieoptionen verfügbar, bei denen eine antivirale Wirksamkeit gegen HDV nachgewiesen wurde: Bulevirtid und pegyliertes Interferon alpha (PegIFN).

#### Studienlage

Die Wirksamkeit und Sicherheit von HEPCLUDEX 2 mg einmal täglich bei der Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Hepatitis D und kompensierter Lebererkrankung basieren auf den Daten bis 96 Behandlungswochen einer laufenden randomisierten, offenen Phase-III-Studie MYR301<sup>5</sup> sowie auf den Daten bis 24 und 48 Behandlungswochen zweier randomisierter, offener Phase-2-Studien<sup>6,7</sup> (Studie MYR202 und MYR203). Abgeschlossen ist zudem die Phase-IIb-Studie MYR204<sup>8</sup>, in welcher BLV in Kombination mit IFN $\alpha$ -2a bei Patienten mit einer CHD untersucht wurde. Zusätzliche Daten nach einer 24-wöchigen Nachbeobachtung (entspricht Woche 72) liegen für die Studie MYR203 vor. Insgesamt wurden in den Studien MYR301, MYR202 und MYR203 92 Patienten mit Hepcludex 2 mg einmal täglich behandelt.

Dem BAG wurden die Phase-III-Studie 301, sowie Daten zu 2 weiteren Real-World Evidence (RWE)-Studien eingereicht; eine am AASDL Liver meeting 2022 vorgestellte prospektive Beobachtungsstudie (Studie 2) und die europäische retrospektive Multizenter-Studie SAVE-D. Für die Studien MYR202 und MYR203 (Phase II) wird die entsprechende Zusammenfassung nach der genehmigten Fachinformation wiedergegeben.

#### Studie 1 – Wedemeyer, Heiner et al. *A Phase 3, Randomized Trial of Bulevirtide in Chronic Hepatitis D*. *The New England journal of medicine* 2023; 389 (1): 22–32

Study ID's: NCT03852719, MYR301

Ergänzung durch folgende Publikation

Wedemeyer, Heiner 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* 2024; 81 (4): 621–629

Ergänzung durch folgende Kongresspublikationen

- Aleman, Soo et al. *MYR 301: Undetectable (TND) HDV RNA Through EOT and FU24*. *DeltaCure Meeting 10.2024*
- Lampertico, Pietro et al. *Efficacy and Safety of 144 Weeks of Bulevirtide 2 mg or 10 mg Monotherapy LBP-029 From the Ongoing Phase 3 Study MYR301*. *EASL Kongress 05-08.06.2024; Mailand*
- Wedemeyer, Heiner et al. *Efficacy and safety at 96 weeks of bulevirtide 2 mg or 10 mg monotherapy for chronic hepatitis D: results from an interim analysis of a phase 3 randomized study [Oral #OS-068]*. *23rd HDIN Meeting 23.06.2023; Vienna, AUS*

<sup>4</sup> DGVS 07.2023 Addendum „Antivirale Therapie der chronischen Hepatitis-D-Virusinfektion“ zur S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion“.

<sup>5</sup> Wedemeyer, Heiner et al. *A Phase 3, Randomized Trial of Bulevirtide in Chronic Hepatitis D*. *The New England journal of medicine* 2023.

<sup>6</sup> Wedemeyer, Heiner et al. *Safety and efficacy of bulevirtide in combination with tenofovir disoproxil fumarate in patients with hepatitis B virus and hepatitis D virus coinfection (MYR202): a multicentre, randomised, parallel-group, open-label, phase 2 trial*. *The Lancet. Infectious diseases* 2023.

<sup>7</sup> Wedemeyer, Heiner et al. *48 weeks of high dose (10 mg) bulevirtide as monotherapy or with peginterferon alfa-2a in patients with chronic HBV/HDV co-infection*. *Journal of hepatology* 2020.

<sup>8</sup> Gilead Sciences 2019 *Phase IIb-Study to Assess Efficacy and Safety of Bulevirtide in Combination With Pegylated Interferon Alfa-2a in Participants With Chronic Hepatitis Delta (CHD)*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03852433>.

- Aleman, Soo et al. Efficacy and Safety of Bulevirtide Monotherapy for Chronic Hepatitis D in Patients With and Without Cirrhosis: Results From the Week 96 Interim Analysis of a Phase 3 Randomized Study [Poster 36]. DeltaCure 2nd International Meeting 05-06.10.2023; Hannover, GER
- Lampertico, Pietro et al. Continued Treatment of Early Nonresponders or Partial Virologic Responders With Bulevirtide Monotherapy in Patients With Chronic Hepatitis Delta Through Week 96 Leads to Improvement in Virologic and Biochemical Responses [Poster #LBP-20]. 23rd HDIN Meeting 23.06.2023; Vienna, AUS

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Vollpublikationen (48-Wochen und 96-Wochen-Daten) präsentiert. Des Weiteren liegen Langzeitdaten zur Behandlung über 144 Wochen vor, welche am EASL Kongress 2024 bzw. am DeltaCure Kongress 2024 vorgestellt wurden.

## Übersicht

### Studiendesign

Laufende, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Parallelgruppenstudie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von BLV als eine verzögerte Behandlung gegenüber einer sofortigen Behandlung bei CHD-Patienten mit kompensierter Zirrhose oder ohne Zirrhose. Untersucht wurde die Therapie mit BLV in 2 verschiedenen Dosierungen gegen initial keine Behandlung. Insgesamt werden alle Patienten bis Woche 144 behandelt und danach die Behandlung abgesetzt (Abbildung 1).

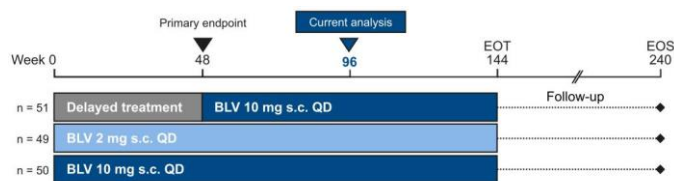


Abbildung 1: Studiendesign (Wedemeyer, Heiner et al. 2024)

### Intervention

Die Studienteilnehmer (n=150) wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 auf folgende Studienarme randomisiert:

- Bulevirtid 2 mg/Tag (eine s.c.-Injektion; 2 mg-Gruppe, n=49), 144 Wochen
- Bulevirtid 10 mg/Tag (zwei s.c.-Injektionen; 10 mg-Gruppe, n=50), 144 Wochen
- keine Behandlung während 48 Wochen gefolgt von Bulevirtid 10 mg/Tag (Kontrollgruppe, n=51) während 96 Wochen

Die Randomisierung wurde nach vorhandener oder nicht vorhandener kompensierter Zirrhose stratifiziert.

Patienten, die beim Screening eine Behandlung mit Nukleosid- oder Nukleotidanaloga (NA) gegen chronische Hepatitis B erhielten, durften ihre Behandlung wie verordnet fortsetzen. Bei den übrigen Patienten wurde die NA-Behandlung bei der Erstuntersuchung oder während der Studie eingeleitet, wenn die Verwendung von NA gemäß den bestehenden HBV-Behandlungsrichtlinien angezeigt war.

### Einschlusskriterien

- 18-65 Jahre
- Chronische Hepatitis D
  - mit Anti-HDV-Antikörper oder HDV RNA im Serum min. 6 Monate vor dem Screening (PCR-Test)
  - mit HDV RNA (PCR-Test) zum Screening-Zeitpunkt
- Alanin-Aminotransferase (ALT)-Level > 1 und < 10 des oberen Normalbereichwertes (ULN) zum Screening-Zeitpunkt

### Ausschlusskriterien

- aktuelle oder frühere (innerhalb der letzten 2 Jahre) dekompenzierte Lebererkrankung,

- Klasse B oder C nach Child-Turcotte-Pugh
- Interferon-Therapie innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Screening
- Thrombozytenzahl < 60'000 Zellen/mm<sup>3</sup>
- Vorhandensein weiterer bekannter Ursachen für eine Lebererkrankung

### Studienpopulation

Die Ausgangsmerkmale waren in den Gruppen mit sofortiger und späterer Behandlung ausgewogen mit ~43% Frauen und ~57% Männer, einem medianen Alter von 41 (19-62) Jahren und ~83% weisse und ~20% asiatische Teilnehmer.

Die Anfangswerte der Krankheitsparameter sind in Tabelle 1 dargestellt. Fast 99% der Patienten waren mit dem HDV-Genotyp 1 infiziert, wobei ein Teilnehmer mit Genotyp 5 infiziert war und von einem Teilnehmer keine Daten erhoben wurden. Sofern eine Leberzirrhose vorlag waren alle Teilnehmer im Stadium A nach Child-Pugh. 47% der Patienten hatten eine Zirrhose in der Anamnese, und 53% waren therapieerfahren in Bezug auf Interferon. 2 Patienten wiesen zusätzlich eine HIV-Infektion auf. Die Patienten erhielten die Standardbehandlung ihrer zugrunde liegenden HBV-Infektion. Die häufigsten Begleitmedikamente waren Tenofovir (TDF, TAF) enthaltende Arzneimittel (49%) und Entecavir (14%).

Tabelle 1: Baseline-charakteristika der Studienpopulation, adaptiert von Wedemeyer, Heiner et al. 2023

	Kontrollgruppe (n=51)	2 mg-Gruppe (n=49)	10 mg-Gruppe (n=50)	Total (n=150)
Cirrhosis Present [%]	47	47	48	47
median Child-Pugh Score (IQR)	5.0 (0.0)	5.0 (1.0)	5.0 (1.0)	5.0 (1.0)
HBV Genotype [%]				
Genotype A	7.8	4.1	6.0	6.0
GenotypeD	76.5	89.8	86.0	84.3
GenotypeE	0	0	2.0	0.7
Missing	15.7	6.1	6.0	9.3
mean <b>HBV</b> DNA level (SD) [ $\log_{10}$ IU/ml] *	1.7 (0.72)	1.9 (1.14)	1.7 (1.19)	1.8 (1.04)
mean <b>HDV</b> RNA level (SD) [ $\log_{10}$ IU/ml] °	5.077 (1.358)	5.096 (1.207)	4.961 (1.461)	5.044 (1.340)
negative HBeAg Status [%]	92.2	91.8	86.0	90.0
mean HBsAg level (SD) [ $\log_{10}$ IU/ml] *	3.676 (0.465)	3.671 (0.515)	3.614 (0.593)	3.654 (0.523)
mean ALT level (SD) [U/l]	101.6 (61.9)	107.9 (62.5)	123.4 (80.6)	110.9 (69.0)
previous IFN therapy [%]				
no	43.1	46.9	42.0	44.0
yes	56.9	53.1	58.0	56.0
concomitant NA therapy during trial [%]	62.7	63.3	54.0	60.0

IQR: Interquartilsabstand, SD: Standarddeviation

\* Insgesamt fehlen zu 5 Teilnehmer die entsprechenden Daten (2 in der 2 mg-Gruppe und 3 in der 10 mg-Gruppe)

° Es fehlen zu 1 Teilnehmer in der 2 mg-Gruppe die entsprechenden Daten

## Resultate

### Patientenfluss

Von den 150 randomisierten Patienten schlossen 145 bzw. 143 die BLV-Behandlung nach 48 bzw. 96 Wochen ab. Zu den Gründen für den Abbruch vor Woche 96 gehörten Schwangerschaft (n = 1), Widerruf der Einwilligung (n = 4), Entscheidung des Arztes (n = 1) und Tod ohne Zusammenhang mit BLV (n = 1). Es gab keine Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit BLV.

### Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt war ein kombiniertes Ansprechen in Woche 48 in Form eines nicht nachweisbaren HDV-RNA-Spiegels oder eines Spiegels, der um mindestens 2  $\log_{10}$  IE/ml gegenüber dem Ausgangswert gesunken ist, und einer Normalisierung des ALT-Spiegels<sup>9</sup>. Dabei mussten der 2 mg- und der 10 mg-Arm gegenüber dem Kontrollarm ein signifikant höheres Ansprechen zeigen.

Der primäre Endpunkt wurde erreicht (Tabelle 2).

<sup>9</sup> Ein nicht nachweisbarer HDV-RNA-Spiegel wurde definiert als ein Spiegel unterhalb der unteren Bestimmungsgrenze (LLOQ) von 50 IE/ml bestimmt, wenn das Target nicht nachgewiesen werden konnte. Eine Normalisierung des ALT-Spiegels war definiert als ein ALT-Spiegel im Normalbereich, der nach den Kriterien des Zentrallabors ermittelt wurde ( $\leq 31$  für Frauen und  $\leq 41$  U pro Liter für Männer in Russland und  $\leq 34$  bzw.  $\leq 49$  U pro Liter an allen anderen Standorten).

## Sekundäre Endpunkte

Der wichtigste sekundäre Endpunkt war ein nicht nachweisbarer HDV-RNA-Spiegel in Woche 48 in einem Vergleich zwischen der 2 mg-Gruppe und der 10 mg-Gruppe.

Weiter wurden die Rate der ALT-Spiegel Normalisierung (biochemisches Ansprechen) und die Rate an nicht nachweisbarer HDV-RNA-Spiegel oder dessen Reduktion um  $\geq 2 \log_{10}$  IU/ml (virologisches Ansprechen) gegenüber den Anfangswerten in den Wochen 48 und 96 gemessen (Tabelle 2). Zudem wurde mittels Elastographie die Lebersteifigkeit gegenüber dem Ausgangswert in Woche 48 untersucht.

Zwischen der 10 mg- und 2 mg-Dosierung wurde kein signifikanter Unterschied in der nicht nachweisbare HDV-RNA beobachtet. Der Key-Sekundäre Endpunkt wurde entsprechend nicht erreicht, wobei in allen Endpunkten numerisch ein Ansprechen auf die Behandlung mit BLV beobachtet wurde (Tabelle 2).

## Subgruppenanalysen

Untersucht wurden Unterschiede zwischen Patienten mit oder ohne Leberzirrhose. In der mit 2 mg BLV therapierten Gruppe war die kombinierte Ansprechrate und die Rate an ALT-Normalisierungen niedriger sowie die Rate der nicht nachweisbaren HDV-RNA grösser bei den Teilnehmern mit Zirrhose gegenüber den Teilnehmern ohne Zirrhose. In der mit 10 mg BLV therapierten Gruppe wurden ähnliche Werte zwischen den Teilnehmern mit und ohne Zirrhose beobachtet (Tabelle 2).

Tabelle 2: Sekundäre Endpunkte: Ansprechraten der virologischen und biochemischen Parameter in Woche 48 und 96

	Kontrollgruppe n=51		2 mg-Gruppe (n=49)		10 mg-Gruppe (n=50)	
	Wo 48	Wo 96	Wo 48	Wo 96	Wo 48	Wo 96
Kombiniertes Ansprechen Insgesamt (95%-KI) [%]	2 (0;10)	39	45 (31; 60) <sup>a</sup>	55	48 (34; 63) <sup>a</sup>	56
Mit Zirrhose [%]	NA	38	35	52	50	54
Ohne Zirrhose [%]	NA	41	54	58	46	58
nicht nachweisbarer HDV-RNA-Spiegel Insgesamt (95%-KI) [%]	0	24	12 (5; 25) <sup>b</sup>	20	20 (10; 34)	36
Mit Zirrhose [%]	NA	NA	22	NA	25	NA
Ohne Zirrhose [%]	NA	NA	4	NA	15	NA
virologische Ansprechrate Insgesamt [%]	4	90	71	76	76	82
Mit Zirrhose [%]	8	92	78	83	79	88
Ohne Zirrhose [%]	0	89	65	69	73	77
biochemische Ansprechrates Insgesamt [%]	12	43	51	63	56	64
Mit Zirrhose [%]	17	38	39	61	50	54
Ohne Zirrhose [%]	7	48	62	65	62	73
Änderung der Lebersteifigkeit [kPa]	0.9	-3.0	-3.1	-4.0	-3.2	-4.7

KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht angegeben

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  für den Unterschied zur Kontrollgruppe (primärer Endpunktvergleich)

<sup>b</sup>  $p = 0,41$  für den Unterschied zur 10 mg-Gruppe (vordefinierter zentraler sekundärer Endpunktvergleich).

## Weitere Langzeitdaten

In Abbildung 2 ist die Entwicklung der obigen Endpunkte bis Woche 144 dargestellt. Die Kontrollgruppe zeigte ein ähnliches Ansprechen auf die Behandlung ab Woche 48 wie die beiden Testgruppen. Die Testgruppen zeigten eine kontinuierliche, jedoch abflachende Verbesserung der Ansprechraten.

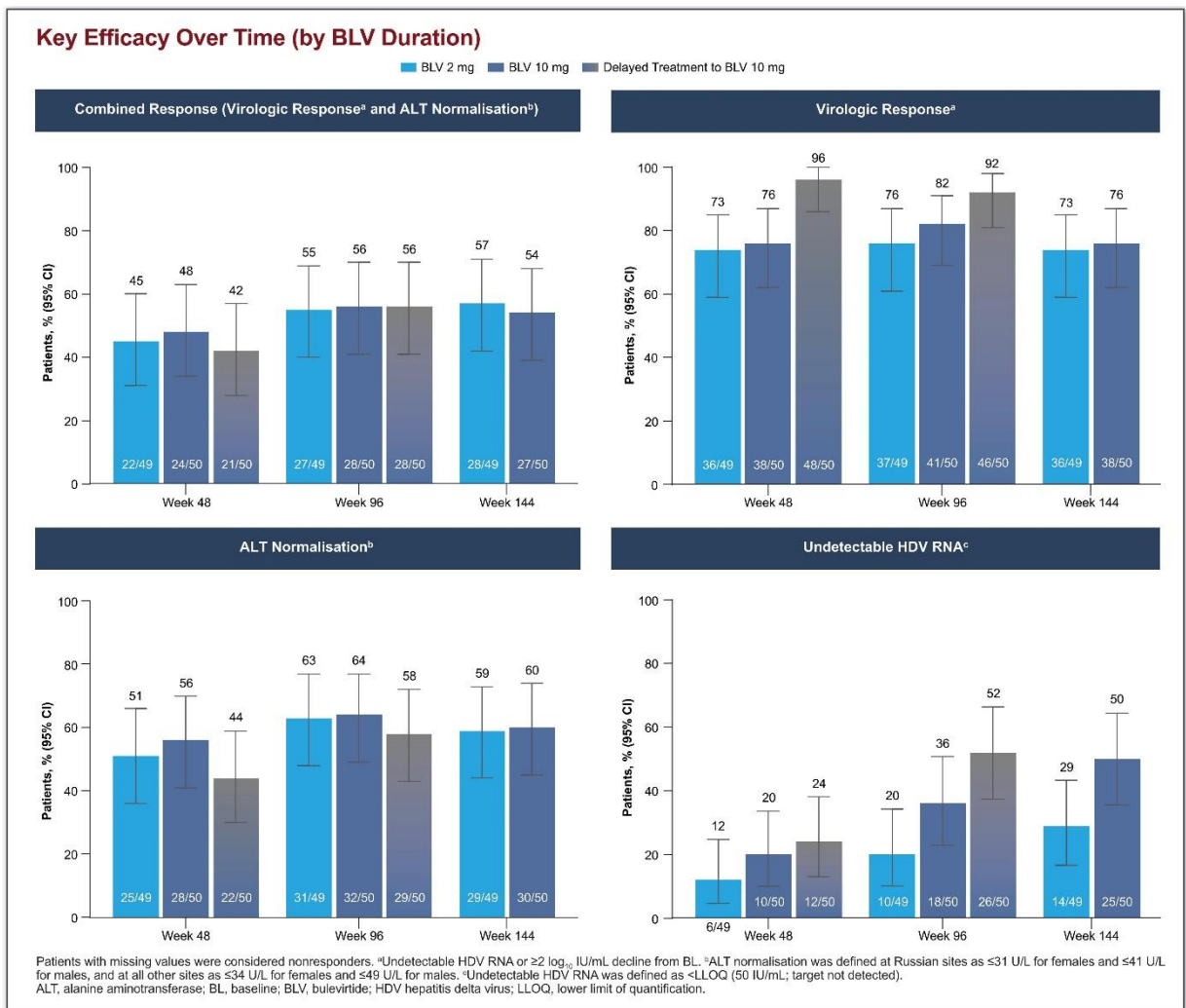


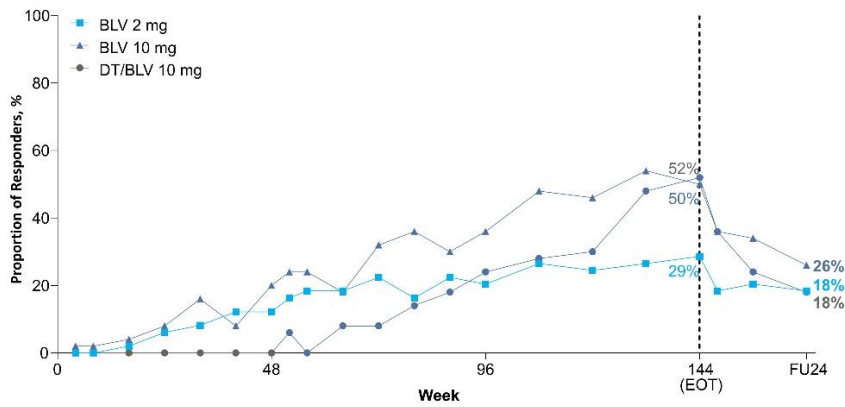
Abbildung 2: Endpunkte zum virologischen und biochemischen Ansprechen in den Wochen 48, 96 und 144. Lampertico, Pietro et al. EASL Kongress 05-08.06.2024

Die Thrombozytenzahl, die Leberwerte, die Lebersteifigkeit und die HBsAg-Werte blieben über 144 Wochen BLV-Monotherapie stabil oder verbesserten sich, auch in der Untergruppe mit Zirrhose (Daten nicht gezeigt, Lampertico, Pietro et al. EASL Kongress 05-08.06.2024).

### Therapiestopp

Gemäss den Daten, welche am DeltaCure Kongress publiziert wurden (Aleman, Soo et al. DeltaCure Meeting 10.2024) führte das Absetzen der BLV-Therapie nach 144 Wochen zu einem Rückgang der Responder-Rate bezüglich der nicht detektierbaren HDV-RNA. Bei Patienten unter 10 mg BLV wurde ein grösserer Anteil an Relapses beobachtet als bei Patienten unter 2 mg BLV (Abbildung 2). In Abbildung 2 ist ersichtlich, dass nach 144 Wochen Therapie 29 % der Patienten, welche mit 2 mg BLV therapiert wurden keine detektierbare HDV-DNA aufwiesen. 24 Wochen nach Therapiestopp war die Ansprechrate 18 %. Dies bedeutet, dass 62 % der ursprünglichen Responder keinen Rückfall hatten 24 Wochen nach Therapiestopp.

Abbildung 4 zeigt für die Responder (nicht detektierbare HDV-RNA) im 2 mg-BLV Behandlungsarm die Evolution der HDV-RNA-Detektion bis zu 48 Wochen nach Behandlungsstopp. Bei 50% (7 Patienten) wurde 48 Wochen nach Behandlungsstopp weiterhin keine HDV-RNA mehr detektiert. Bei 28% (4 Patienten) wurde das Target detektiert, jedoch lag die Konzentration weiterhin unterhalb des LLOQ. 1 Patient (7%) wies 48 Wochen nach Therapiestopp eine HDV-RNA über dem LLOQ auf.



Missing values equal failure. DT/BLV 10 mg group initiated BLV at W48.  
BLV, bulevirtide; DT, delayed treatment; EOT, end of treatment; FU24, follow-up at 24 weeks after EOT (week 168); HDV, hepatitis delta virus; TND, target not detected; W, week.

Abbildung 3: Effekt des Therapiestopps auf den Endpunkt der nicht nachweisbaren HDV-RNA bis 24 Wochen nach Therapiestopp (Aleman, Soo et al. DeltaCure Meeting 10.2024). Fehlende Werte wurden als «failure» gewertet.

Abkürzungen: BLV, bulevirtide; DT, delayed treatment; EOT, end of treatment; FU24, follow-up at 24 weeks after EOT (week 168); HDV, hepatitis delta virus; TND, target not detected; W, week.

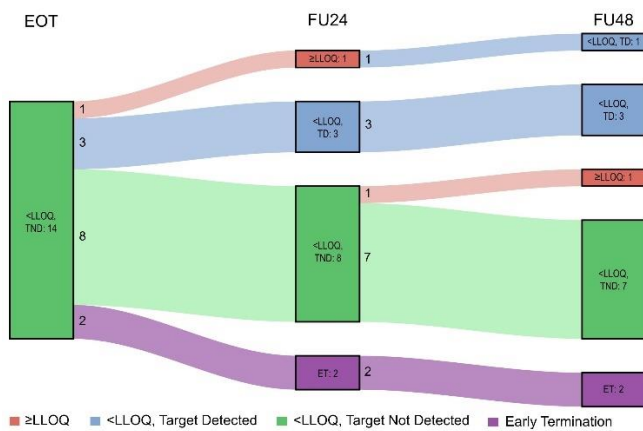


Abbildung 4: Effekt des Therapiestopps auf den Endpunkt der nicht nachweisbaren HDV-RNA 24 und 48 Wochen nach Therapiestopp bei Patienten, welche über 144 Wochen mit 2 mg BLV behandelt wurden (Aleman, Soo et al. DeltaCure Meeting 10.2024).

Abkürzungen: BLV, bulevirtide; ET, early termination; EOT, end of treatment; FU24, follow-up at 24 weeks after EOT (week 168); FU48, follow-up at 48 weeks after EOT (week 192); HDV, hepatitis delta virus; LLOQ, lower limit of quantitation; TD, target detected; TND, target not detected.

## Sicherheit

Tabelle 3: Nebenwirkungsprofil der Studienteilnehmer der MYR301-Studie bis Woche 96.

Patients with, n (%)	Delayed treatment/BLV 10 mg		BLV 2 mg (n = 49)		BLV 10 mg <sup>a</sup> (n = 50)	
	Week 48 (n = 51)	Weeks 48 to 96 (n = 50)	Week 48	Week 96	Week 48	Week 96
Any AE	39 (76)	42 (84)	41 (84)	47 (96)	44 (88)	48 (96)
Any SAE	1 (2)	2 (4)	2 (4)	2 (4)	1 (2)	4 (8)
Any AE leading to BLV discontinuation	0	0	0	0	0	0
Any AE related to BLV	0	22 (44)	24 (49)	25 (51)	36 (72)	36 (72)
Death	0	1 (2) <sup>b</sup>	0	0	0	0
AEs of interest <sup>c</sup>						
Headache	0	7 (14)	9 (18)	9 (18)	10 (20)	12 (24)
Dizziness	0	1 (2)	2 (4)	2 (4)	3 (6)	4 (8)
Nausea	2 (4)	1 (2)	3 (6)	3 (6)	4 (8)	6 (12)
Pruritus	0	0	6 (12)	6 (12)	8 (16)	9 (18)
Fatigue	1 (2)	2 (4)	5 (10)	7 (14)	7 (14)	9 (18)
ISR <sup>d</sup>	0	6 (12)	9 (18)	10 (20)	15 (30)	15 (30)
Grade ≥3 AE (>1 patient in any group) <sup>e</sup>						
Any grade ≥3	4 (8)	3 (6)	5 (10)	9 (18)	4 (8)	8 (16)
Thrombocytopenia	3 (6)	0	1 (2)	1 (2)	2 (4)	2 (4)
Neutropenia	2 (4)	0	0	1 (2)	2 (4)	2 (4)

All AEs were treatment emergent over 96 weeks. The column for weeks 48 to 96 corresponds to the 48-week treatment period with BLV 10 mg/day after the initial delay of 48 weeks. AE, adverse event; BLV, bulevirtide; ISR, injection-site reaction; SAE, serious adverse event.

<sup>a</sup>BLV 10 mg given as two injections.

<sup>b</sup>One death due to plasma cell myeloma not related to BLV.

<sup>c</sup>AEs with higher frequencies in the BLV groups compared to the delayed-treatment groups.

<sup>d</sup>Grouped terms including "injection-site" (reaction, erythema, pruritus, rash, swelling, hematoma, pain, bruising, dermatitis, and induration).

<sup>e</sup>Grade ≥3 AEs, one patient each, BLV 10 mg: COVID-19 pneumonia, leukopenia, coronavirus pneumonia, headache, neutrophil count decreased, osteoarthritis, lumbar vertebral fracture, and activated partial thromboplastin time prolonged; BLV 2 mg: foot fracture, neutrophil count decreased, osteopenia, depression, headache, blood chloride decreased, blood sodium decreased, and lipase increased; delayed treatment/BLV 10 mg: leukopenia, urinary tract infection, neutrophil count decreased, and plasma cell myeloma.

**Studie 2 – Asselah, Tarik et al. *Bulevirtide Combined with Pegylated Interferon for Chronic Hepatitis D*. The New England journal of medicine 2024; 391 (2): 133–143**  
 Study ID's: NCT03852433, MYR204

## Übersicht

### Studiendesign und Intervention

Phase IIb open-label Studie mit 174 Patienten zum Vergleich der BLV-Monotherapie mit PegIFN und der Kombinationstherapie BLV + PegIFN.

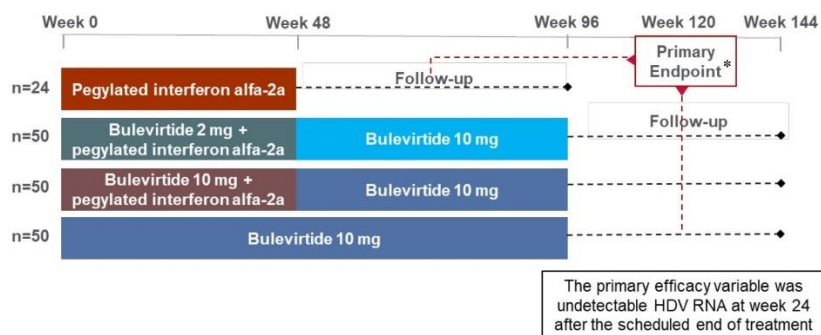


Abbildung 5: Studiendiagramm. \*Der primäre Endpunkt war die Differenz in der Rate an nicht detektierbarer HDV-RNA in Woche 120 zwischen dem BLV 10 mg + PegIFN-Arm und dem BLV 10 mg Monotherapie-Arm.

In der primären Endpunktanalyse wurde der primäre Vergleich als Unterschied im Prozentsatz der Patienten mit nicht nachweisbarer HDV-RNA in Woche 24 nach EOT zwischen der 10 mg BLV + PegIFN-Gruppe und der 10 mg BLV-Gruppe bewertet. Die Aufnahme von 48 Patienten in jede Behandlungsgruppe führt zu einem zweiseitigen, kontinuieritätskorrigierten 95%-Konfidenzintervall für den Unterschied zwischen den Gruppen beim primären Endpunkt, dass weniger als 22.5 % von dem beobachteten Unterschied abweicht. Es gab keinen vorab festgelegten Plan zur Anpassung an mehrere Vergleiche.

### Baseline-Charakteristika der Studienpopulation

Die Ein- und Ausschlusskriterien sowie die untersuchte Patientenpopulation sind mit denjenigen der Studie MYR301 vergleichbar (Tabelle 4).

Tabelle 4: Baseline-charakteristika der Studienpopulation, adaptiert von Asselah, Tarik et al. 2024

	PegIFN (n=24)	2 mg BLV + PegIFN (n=50)	10 mg BLV + PegIFN (n=50)	10 mg BLV (n=50)
Cirrhosis Present [%]	33	34	34	34
median Child-Pugh Score (IQR)	5.0 (0.0)	5.0 (1.0)	5.0 (1.0)	5.0 (1.0)
HBV Genotype [%]				
Genotype A	17	14	14	16
Genotype D	79	80	76	82
Genotype E	0	2	4	0
Missing	4	4	6	2
mean HBV DNA level (SD) [ $\log_{10}$ IU/ml]	1.9 (0.8)	2.1 (1.6)	2.0 (0.9)	2.2 (1.5)
mean HDV RNA level (SD) [ $\log_{10}$ IU/ml]	5.2 (1.1)	5.3 (1.4)	5.1 (1.3)	5.5 (1.1)
negative HBeAg Status [%]	96	84	94	86
mean HBsAg level (SD) [ $\log_{10}$ IU/ml]	3.6 (0.5)	3.7 (0.6)	3.7 (0.7)	3.7 (0.6)
mean ALT level (SD) [U/l]	121 (96)	108 (77)	113 (99)	118 (108)
previous IFN therapy	50	50	52	42
concomitant NA therapy during trial [%]	46	48	50	46

IQR: Interquartilsabstand, SD: Standarddeviation



## Resultate

### Patientenfluss

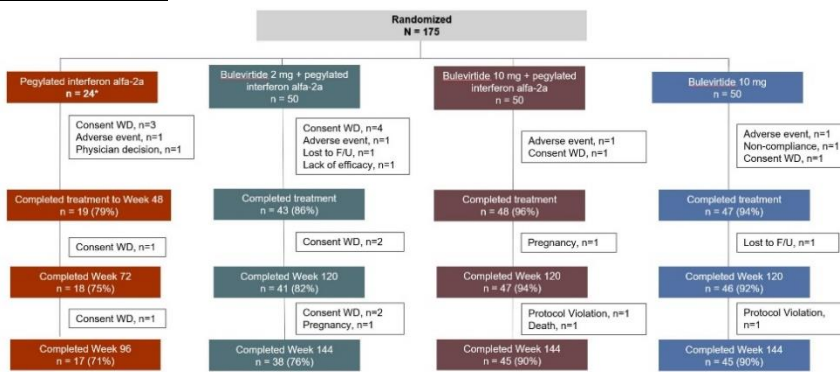


Abbildung 6: Patientenfluss der Studie MYR204. F/U: Follow-Up, WD: Withdrawal

### Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt war ein in Woche 24 nach Behandlungsende (EOT) nicht nachweisbarer HDV-RNA-Spiegel, der als der Spiegel unterhalb der unteren Bestimmungsgrenze (LLoQ)<sup>10</sup> definiert wurde. Der primäre Vergleich wurde als Unterschied im Prozentsatz der Patienten mit nicht nachweisbarer HDV-RNA in Woche 24 nach Behandlungsende zwischen der 10 mg-BLV + PegIFN-Gruppe und der 10 mg-BLV-Monotherapie-Gruppe bewertet (Abbildung 7).

Der Prozentsatz der Patienten mit einer primären Endpunktantwort war in der 10 mg-BLV + PegIFN-Gruppe signifikant höher als in der 10-mg-BLV-Monotherapiegruppe ( $\Delta 34\%$ ; 95 %-KI 15; 50;  $p < 0.001$ ).

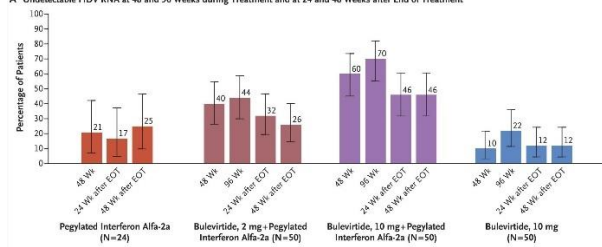
### Sekundäre Endpunkte

Sekundäre Wirksamkeitendpunkte umfassten nicht nachweisbare HDV-RNA in Woche 48 (in allen Gruppen) und Woche 96 (in allen BLV-Gruppen) während der Behandlung und in Woche 48 nach Behandlungsende (in allen Gruppen).

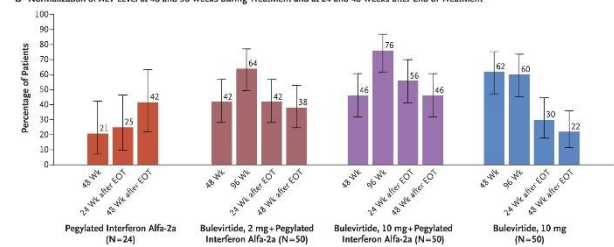
Der Endpunkt der Normalisierung des Alanin-Aminotransferase-Spiegels, der als Alanin-Aminotransferase-Wert innerhalb des Normalbereichs definiert wurde<sup>11</sup>, und der zusammengesetzte Endpunkt eines nicht nachweisbaren HDV-RNA-Spiegels und einer Normalisierung des Alanin-Aminotransferase-Spiegels wurden in den Wochen 48 und 96 sowie 24 und 48 Wochen nach Behandlungsende gemessen (Abbildung 7). Der HBsAg-Verlust wurde 24 und 48 Wochen nach Behandlungsende bewertet. Die Sicherheitsbewertungen umfassten unerwünschte Ereignisse und Erhöhungen der Gallensäurespiegel.

In Woche 48 nach Behandlungsende wiesen verglichen mit der BLV-Monotherapie mehr Patienten der Kombinationstherapie keine nachweisbare HDV-RNA mehr auf. Der Prozentsatz der Patienten mit nicht nachweisbarer HDV-RNA schien in der 2 mg-BLV + PegIFN-Gruppe und der PegIFN-Gruppe ähnlich zu sein. Dieses Bild zeigte sich in ähnlicher Weise auch bei den anderen Endpunkten (Kombinierter Endpunkt, ALT-Normalisierung).

A Undetectable HDV RNA at 48 and 96 Weeks during Treatment and at 24 and 48 Weeks after End of Treatment



B Normalization of ALT Level at 48 and 96 Weeks during Treatment and at 24 and 48 Weeks after End of Treatment



<sup>10</sup> Die HDV-RNA-Quantifizierungsniveaus wurden mit dem RoboGene-Kit, Version 2.0, bewertet (untere Bestimmungsgrenze: 50 IE pro Milliliter; Nachweisgrenze: 6 IE pro Milliliter).

<sup>11</sup> d. h. ein Wert von  $\leq 31$  U pro Liter bei Frauen und von  $\leq 41$  U pro Liter bei Männern an Standorten in Russland oder ein Wert von  $\leq 3$  U pro Liter bei Frauen und  $\leq 4$  U pro Liter bei Männern an allen anderen Standorten

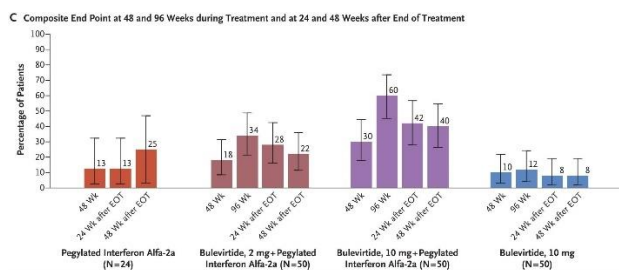


Abbildung 7: Nicht detektierbare HDV RNA (A), ALT-Normalisierung (B) und Kombinationsendpunkt in den 4 Behandlungsarmen zu den verschiedenen Messzeitpunkten vor und nach Therapiestopp (EOT).

**Studie 3 – Wedemeyer, Heiner et al. Safety and efficacy of bulevirtide in combination with tenofovir disoproxil fumarate in patients with hepatitis B virus and hepatitis D virus coinfection (MYR202): a multicentre, randomised, parallel-group, open-label, phase 2 trial. The Lancet. Infectious diseases 2023; 23 (1): 117–129**

Study ID's: NCT03546621, MYR202

Zusammenfassung gemäss *Genehmigte Fachinformation HEPCLUDEX* (Stand 05.02.2024):

In der Studie MYR202 wurden 56 von 118 Patienten mit chronischer HDV-Infektion und fortgesetzter Virusreplikation, die Interferonerfahrung hatten, eine Kontraindikation gegen Interferon aufwiesen oder zirrhotisch waren, auf eine 24-wöchige Behandlung mit entweder Hepcludex 2 mg + TDF (n=28) oder TDF alleine (n=28) randomisiert. In Woche 24 hatten 21% der Patienten in der Gruppe mit Hepcludex 2 mg + TDF ein kombiniertes Ansprechen. 54 % erreichten nicht nachweisbare HDV-RNA oder eine Verringerung um  $\geq 2 \log_{10}$  I.E./mL. 43% erzielten eine Normalisierung der ALT. In Woche 24 hatte kein Patient in der TDF-Gruppe ein kombiniertes Ansprechen. 4% erreichten nicht nachweisbare HDV-RNA oder eine Verringerung der HDV-RNA um  $\geq 2 \log_{10}$  I.E./mL. 7% erzielten eine ALT-Normalisierung (normale ALT war definiert als  $\leq 31$  E./L bei Frauen und  $\leq 41$  E./L bei Männern).

**Studie 4 – Wedemeyer, Heiner et al. 48 weeks of high dose (10 mg) bulevirtide as monotherapy or with peginterferon alfa-2a in patients with chronic HBV/HDV co-infection. Journal of hepatology 2020; 73: S52-S53**

Study ID's: NCT02888106, MYR203

Zusammenfassung gemäss *Genehmigte Fachinformation HEPCLUDEX* (Stand 05.02.2024):

In der Studie MYR203 wurden 15 von 90 Patienten mit chronischer HDV-Infektion auf eine 48wöchige Behandlung mit Hepcludex 2 mg einmal täglich randomisiert. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war definiert als der Anteil an Patienten mit nicht nachweisbarer HDV-RNA in Woche 72 (Ende der behandlungsfreien 24-wöchigen Nachbeobachtungsdauer). In Woche 24 bzw. 48 hatten jeweils 33% bzw. 53% der Patienten ein kombiniertes Ansprechen. 47% bzw. 60% erreichten nicht nachweisbare HDV-RNA oder eine Verringerung der HDV-RNA um  $\geq 2 \log_{10}$  I.E./mL. Jeweils 64% bzw. 73% erzielten eine ALT-Normalisierung (normale ALT war definiert als  $\leq 31$  E./L bei Frauen und  $\leq 41$  E./L bei Männern). Ein Patient (7%), der Hepcludex 2 mg erhalten hatte, erreichte in Woche 72 den primären Endpunkt nicht nachweisbarer HDV-RNA; weitere 4 Patienten (27%) erreichten eine Verringerung der HDV-RNA um  $\geq 2 \log_{10}$  I.E./mL. Drei Patienten, die Hepcludex 2 mg erhalten hatten, erreichten in Woche 72 eine ALT-Normalisierung sowie ein kombiniertes Ansprechen.

**Real World Evidence**

**Degasperi, Elisabetta et al. Long-term virological and clinical outcomes of patients with HDV-Related cirrhosis treated with Bulevirtide monotherapy for up to 120 weeks: A retrospective multicenter european study (SAVE-D). EASL Kongress 05-08.06.2024**

Study ID's: SAVE-D

Resultate

Konsekutive HDV-Patienten mit Zirrhose, die seit September 2019 2 mg BLV/Tag s.c. erhielten, wurden in eine retrospektive multizentrische europäische Real-Life-Studie (SAVE-D) aufgenommen.

Es wurden klinische, biochemische und virologische Merkmale sowie leberbezogene Ereignisse erfasst. Es wurden virologische (HDV-RNA nicht nachweisbar<sup>12</sup> oder  $\geq 2$ -log-Abnahme gegenüber dem Ausgangswert), biochemische (ALT <40 U/L), kombinierte (biochemisch + virologisch) und unerwünschte Ereignisse untersucht (Abbildung 8). Die HDV-RNA wurde lokal quantifiziert. Insgesamt wurden 244 Patienten, die bis zu 120 Wochen eine BLV-Monotherapie erhielten (mittlere Nachbeobachtungszeit: 72 [24-120] Wochen), eingeschlossen.

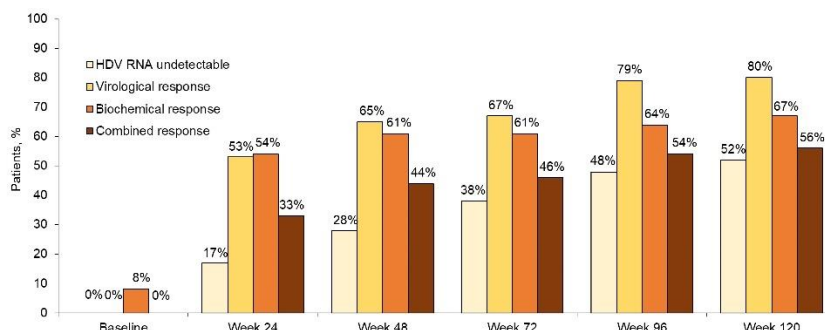


Abbildung 8: Nicht detektierbare HDV RNA, virologisches Ansprechen, biochemisches Ansprechen und Kombinationsendpunkt zu den verschiedenen Messzeitpunkten bis in die 120. Behandlungswoche.

### Sicherheit

Insgesamt brachen 12 (5 %) Patienten die Behandlung aus folgenden Gründen ab: makulopapulöser Ausschlag 3. Grades (n=1), Nichteinhaltung (n=2), langfristige Nichtnachweisbarkeit von HDV-RNA (n=3), virologisches Nichtansprechen (n=4), Leberdekomensation (n=2); bei weiteren 7 Patienten wurde zusätzlich zur BLV-Monotherapie PegIFN verabreicht. Sieben (3 %) Patienten konnten nach einem Median von 30 (25–44) Wochen nicht mehr nachuntersucht werden.

Die kumulative Inzidenz von de-novo-HCC und Dekompensation betrug bei W120 5,7 % (95 % KI 2–8 %) bzw. 2,8 % (95 % KI 1–5 %). 14 Patienten unterzogen sich einer Lebertransplantation (HCC n=12; Dekompensation n=2) und 7 Patienten starben aufgrund von Ursachen, die nicht mit der BLV in Zusammenhang standen (Lungenentzündung n=1, Darminfarkt n=1, Autounfall n=1, nicht-hepatisches Neoplasma n=2, HCC n=1, akute auf chronische Dekompensation n=1).

### In-vitro Evidence

Gemäss in-vitro-Daten<sup>13</sup> zeigten alle Isolate und Laborstämme (verschiedenen Kombinationen von HBV/HDV-Genotypen) eine ähnliche in vitro-Empfindlichkeit gegenüber HEPCLUDEX, auch wenn es sich bei der Mehrheit der Proben um den HDV-1-Genotyp handelte.

### Sicherheit / Verträglichkeit<sup>14</sup>

Die Bewertung der Nebenwirkungen basiert auf gepoolten Daten von 64 Patienten mit HDV-Infektion, die in einer Phase-2-Studie (MYR203) und einer Phase-3-Studie (MYR301) 48 Wochen lang mit Hepcludex 2 mg behandelt wurden, 28 Patienten mit HDV-Infektion, die in einer Phase-2-Studie (MYR202) 33 34 24 Wochen lang mit Hepcludex 2 mg behandelt wurden, sowie auf Erfahrungen aus der Postmarketingphase.

Am häufigsten wurden Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen (15.6 %), Erhöhung der Gesamt-Gallensalze (20.3 %), Pruritus (10.9 %) und Reaktionen an der Injektionsstelle (15.6 %) beobachtet.

Im Folgenden werden spezifische Nebenwirkungen weiter beschrieben:

#### Gesamt-Gallensalze erhöht

Mit dem Wirkungsmechanismus von Hepcludex verbundene asymptotische Erhöhungen der Gallensalze wurden in klinischen Studien zu Hepcludex 2 mg bei 20,3% der Patienten als sehr häufige unerwünschte Ereignisse berichtet. Nach Absetzen der Behandlung mit Hepcludex gingen die Erhöhungen der Gallensalze zurück.

<sup>12</sup> Es sind keine Angaben zum LLoQ-Wert vorhanden.

<sup>13</sup> Mateo, Roberto et al. Broad-spectrum activity of bulevirtide against clinical isolates of HDV and recombinant pan-genotypic combinations of HBV/HDV. JHEP reports : innovation in hepatology 2023.

<sup>14</sup> Genehmigte Fachinformation HEPCLUDEX (Stand 05.02.2024).

Aufgrund der Nierenausscheidung von Gallensalzen kann die Erhöhung der Gallensalze bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung verstärkt sein.

Da nur begrenzte Daten zur Langzeitanwendung von Hepcludex vorliegen, sind die Langzeitauswirkungen der durch Hepcludex induzierten Erhöhung der Gallensalze beim Menschen nicht bekannt.

#### Hepatitis-Exazerbation nach Behandlungsende

Nach dem Absetzen von Hepcludex kann es zu schweren akuten Exazerbationen der HDV- und HBV-Infektion kommen. Bei Patienten, die Hepcludex absetzen, ist die Leberfunktion mindestens mehrere Monate lang klinisch und labortechnisch engmaschig zu überwachen. Unter bestimmten Umständen kann die Wiederaufnahme der antiviralen Therapie gerechtfertigt sein.

#### Resistenzen

Bisher wurden gemäss der genehmigten Fachinformation keine Resistenzentwicklungen die zu einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber BLV führen identifiziert

#### Immunogenität

Hepcludex kann potenziell die Entwicklung von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) induzieren, wie in klinischen Studien mittels ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) nachgewiesen wurde. In den Studien MYR203 und MYR301 kamen insgesamt 64 Patienten, die 48 Wochen lang mit Hepcludex 2 mg als Monotherapie behandelt wurden, für die Bewertung der ADA-Prävalenz in Frage. Bei 18 dieser Patienten (28,1%) wurden ADA nachgewiesen. Drei dieser Patienten (4,7%) wurden bei Studienbeginn positiv auf ADA getestet. Es gibt keine Hinweise auf Veränderungen der Sicherheit oder Wirksamkeit von Hepcludex bei diesen Patienten.

#### **Medizinische Leitlinien**

##### **UpToDate 18.10.2023 Treatment and prevention of hepatitis D virus infection**

Stand 10. Januar 2025

Treatment of acute HDV – Treatment of acute hepatitis D is mostly supportive. There are no specific antiviral treatments for acute hepatitis D. [...]

Treatment of chronic HDV – The approach to treatment of chronic HDV depends largely on the presence of active liver disease, which includes an HDV RNA level, elevated serum alanine aminotransferase (ALT) levels, fibrosis, and/or chronic hepatitis on liver biopsy. [...]

- Patients without advanced fibrosis or cirrhosis
  - Whom to treat – For patients with chronic HDV who have active liver disease and a detectable HDV RNA, we suggest antiviral therapy (Grade 2C). By contrast, treatment is generally not needed for persons with chronic HDV who have persistently normal ALT levels and no or very mild fibrosis (ie, F0/F1). However, close monitoring (eg, ALT levels) should be performed to assess for signs of disease progression. [...]
  - Regimen selection – In most countries, pegylated interferon alfa-2a (PegIFNa-2a) is the only available treatment. PegIFNa-2a (180 mcg subcutaneously once weekly) should be administered for 48 weeks. Patients should be treated as soon as possible, since virologic suppression with PegIFNa-2a is more likely to be attained in patients with a shorter duration of infection. [...]

Bulevirtide, an entry inhibitor, may also be an option for certain patients. This agent has been approved in Europe for treatment of patients with compensated liver disease due to HDV but is not available in most countries in the world, including the United States. [...]

- Role of nucleos(t)ide analogs – We suggest against the routine use of nucleos(t)ide analogs for management of HDV (Grade 2C). These agents are ineffective in inhibiting HDV replication when used alone or in combination with PegIFNa. [...]

However, nucleos(t)ide analogues should be used in patients with an indication for management of HBV. [...]

- *Patients with cirrhosis – For patients with chronic HDV/HBV cirrhosis, HBV nucleos(t)ide therapy should be administered. In addition, surveillance for hepatocellular carcinoma should be performed.*

*Patients with compensated cirrhosis should also be considered for HDV-specific antiviral therapy (eg, PegIFNa) if they have a detectable HDV RNA. [...] However, for patients with decompensated cirrhosis, PegIFNa should not be used and the safety of bulevirtide has not been well established in these patients. These patients should be referred for liver transplant evaluation. [...]*

Zu den Therapien mit PegIFN und BLV werden folgende Empfehlungen zu Therapieart und -dauer gemacht:

*PegIFN Treatment endpoints and efficacy – The commonly accepted primary endpoint for treatment of chronic HDV with PegIFNa-2a is an undetectable serum HDV RNA 24 weeks after completing therapy, accompanied by normalization of the ALT level. The correlation between these surrogate endpoints and the long-term clinical benefits of treatment is based on the results of a small trial of PegIFNa. Although the ideal endpoint of treatment would be the clearance of HBsAg, which is associated with improved survival [16], this is rarely achieved. [...]*

*Transient low-level recurrence of HDV RNA after this endpoint may be observed. However, in the absence of cirrhosis, clinical outcomes appear to be improved despite transient relapses. These relapses may be due to low-level residual HDV RNA at the end of the treatment that was not detected by insensitive assays [...]*

*More recently, a 2 log reduction of serum HDV RNA level (either alone or combined with ALT normalization) has been proposed for patients on treatment. However, this endpoint is not routinely used in clinical practice as data are based on the findings of a single study that followed 36 patients with chronic HDV and rely on the availability of reliable quantitative HDV RNA assays*

#### Bulevirtide

*Monitoring – In patients receiving bulevirtide monotherapy, the HDV DNA and ALT should be checked 24 weeks (or six months) after initiating treatment, and every 24 weeks while on treatment. If treatment is stopped, more frequent monitoring should be performed during the first 24 weeks (eg, every month for the first three to six months).*

*Treatment endpoints and efficacy – The goal of therapy with bulevirtide is a persistent decline of serum HDV RNA by two or more log<sub>10</sub> IU/mL (100-fold). This endpoint has been linked to improved survival in a small study using a 48-week course of high-dose IFNa [...].*

Zur Kombinationstherapie mit IFN schreibt UpToDate:

*Although combination therapy appears to result in greater rates of on treatment virologic response, biochemical response rates and combination response rates are lower than with monotherapies. The reason for the dissociation between virologic and biochemical response during bulevirtide therapy in some patients is unclear.*

### **DGVS 07.2023 Addendum „Antivirale Therapie der chronischen Hepatitis-D-Virusinfektion“ zur S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion“**

Im Addendum zur HBV Leitlinie bezüglich der HDV-Therapie werden folgende durch die Deutsche S3-Leitlinie folgende Empfehlungen gemacht:

Tabelle 5: Zusammengefasste Empfehlungen des S3-Leitlinien-Addendums vom Juli 2023

Aktuell sind zwei Therapieoptionen verfügbar, bei denen eine antivirale Wirksamkeit gegen HDV in randomisiert-kontrollierten klinischen Studien nachgewiesen wurde: 1. Bulevirtid 2. Pegyliertes Interferon alfa (PegIFN).	Evidenzlevel 2, starker Konsens
Bei allen Patienten mit chronischer HDV-Infektion und nachweisbarer HDV-RNA soll die Möglichkeit einer antiviralen Therapie geprüft werden.	Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens
Bei allen Patienten mit chronischer HDV-Infektion und nachweisbarer HDV-RNA soll die Möglichkeit einer antiviralen Therapie geprüft werden.	Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Patienten mit hoher entzündlicher Aktivität, fortgeschrittener Fibrose und/oder kompensierter Leberzirrhose sollten dabei vordringlich antiviral behandelt werden.	Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens
Nukleos(t)id-Analoga (NA) haben keine direkte antivirale Wirksamkeit gegen HDV. Bei nachweisbarer HBV-Replikation können jedoch Nukleos(t)id-Analoga gegen HBV eingesetzt werden.	Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens

Die Therapie mit BLV wird in einer Dosis von 2mg, 1x tgl. subkutan empfohlen. In Einzelfällen kann eine Kombinationstherapie mit PegIFN durchgeführt werden. Eine generelle Empfehlung zum Zeitpunkt der Beendigung der Therapie mit BLV wurde aufgrund der noch fehlenden Daten nicht gemacht. Aktuell soll die Therapie solange fortgeführt werden, solange der klinische Nutzen erkennbar ist. Falls ein Verlust des Hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) vorliegt, soll die Therapie beendet werden. Zudem wird empfohlen, dass die HDV-RNA vor der Therapieeinleitung quantifiziert werden soll, damit der Therapieerfolg überwacht werden kann. Entsprechend sollen während der Behandlung die klinischen, laborchemischen und virologischen Parameter regelmässig kontrolliert werden. Eine routinemässige Genotypisierung wird nicht empfohlen.

Mit PegIFN soll während 48 Wochen therapiert werden und eine Therapieverlängerung nur bei einem Abfall des HBsAg und guter Vertaglichkeit mit dem Ziel eines HBsAg-Verlustes erwogen werden.

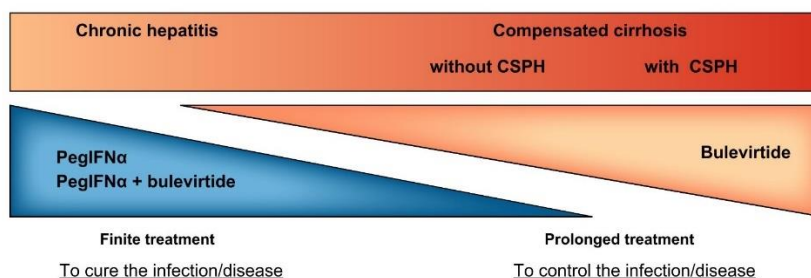
**European Association for the Study of the Liver (EASL) et al. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. Journal of hepatology 2023; 79 (2): 433–460**

Stand Mai 2023

Die EASL-Guidelines empfehlen die antivirale Behandlung von allen Patienten mit einer CHD. Folgende Empfehlungen werden für die Therapie mit IFN und BLV gemacht:

Recommendations	Recommendations
<ul style="list-style-type: none"> <li>All patients with CHD and compensated liver disease, irrespective of whether they have cirrhosis or not, should be considered for treatment with PegIFNα (LoE 2, strong recommendation, consensus).</li> <li>PegIFNα for 48 weeks should be the preferred treatment schedule (LoE 3, strong recommendation, consensus).</li> <li>Personalised treatment durations may be considered based on HDV RNA and HBsAg kinetics and treatment tolerability (LoE 3, weak recommendation, strong consensus).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>All patients with CHD and compensated liver disease should be considered for treatment with BLV (LoE 3, strong recommendation, consensus).</li> <li>The optimal dose and duration of treatment have not yet been defined (LoE 5, consensus). Until further data become available, long-term treatment with BLV, 2 mg once daily, may be considered (LoE 5, weak recommendation, consensus).</li> <li>The combination of pegIFNα and BLV may be considered in patients without pegIFNα intolerance or contraindications (LoE 5, weak recommendation, consensus).</li> </ul>

Der Platz in der Therapie wurde wie folgt definiert:



- Additional factors influencing the treatment schedule
- Phase of HBV infection (HBeAg/anti-HBe status; HBV DNA and HBsAg levels)
  - IFNα contraindication, tolerability
  - Patient's will and compliance to treatment

Abbildung 9: Management der antiviralen Behandlung bei Patienten mit CHD. Begrenzte oder verlängerte Behandlungen sind die beiden Ansätze, die bei CHD zur Heilung oder Kontrolle der Infektion und der Krankheit eingesetzt werden. Ein wichtiger Faktor, der die Wahl der Behandlung beeinflusst, ist das Stadium der Lebererkrankung.

CSPH, klinisch signifikante portale Hypertension; HBeAg, HBV-e-Antigen; HBsAg, HBV-Oberflächenantigen

Die Therapiedauer mit BLV wird aktuell ebenfalls nicht limitiert:

[...] Since the optimal duration of BLV therapy associated with the achievement of a durable virological response is unknown, extending BLV treatment beyond 1 year currently appears to be the most appropriate strategy to further increase or to maintain the virological response (Fig. 3). Accordingly, in

July 2020, BLV 2 mg received conditional marketing authorisation by the EMA for the treatment of CHD, with the recommendation to maintain the treatment until clinical benefit is observed.

### Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Dem BAG liegt aktuell, abgesehen von der MYR204-Studie, kein direkter Vergleich mit anderen Therapien vor. Lediglich die Kombination von BLV mit Interferon gegenüber einer BLV-Monotherapie wurde untersucht. Die S3-Leitlinie stellt dazu einen indirekten Vergleich der beiden Therapien sowie deren Kombination auf (Tabelle 6).

Tabelle 6: Vergleich der Therapien nach dem Addendum zur S3-Leitlinie<sup>15</sup>

	Vorteile	Nachteile
<b>Bulevirtid</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Marktzulassung durch die europäische Arzneimittelbehörde [39]</li> <li>Gute Verträglichkeit [40, 41, 45, 46]</li> <li>Ca. 50 % virologisches und biochemisches Ansprechen nach 48 Wochen Therapiedauer [40, 41, 45, 46]</li> <li>Ein Einsatz bei fortgeschrittener Leberzirrhose scheint sicher zu sein [51]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Langzeitdaten aufgrund der neuen Verfügbarkeit noch nicht vorhanden</li> <li>Effekt auf klinische Endpunkte bisher noch nicht untersucht</li> <li>Kein Effekt auf HBsAg [40, 41, 45, 46]</li> <li>Therapiedauer nicht definiert (aktuell Dauertherapie) [39]</li> <li>Tägliche subkutane Gabe [39]</li> </ul>
<b>Pegyliertes Interferon alfa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Begrenzte Therapiedauer [25, 26]</li> <li>Langzeitdaten vorhanden und Effekt auf klinische Endpunkte wurden untersucht [22, 28, 33]</li> <li>Wöchentliche Gabe [52]</li> <li>Bekannte Substanz mit viel Erfahrung in der klinischen Anwendung [55]</li> <li>HBsAg-Verlust selten, aber möglich [26]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nur ca. 25 % virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende [55] (Späte HDV-RNA Relapse möglich [56]).</li> <li>Subkutane Gabe [52]</li> <li>Nebenwirkungsprofil</li> <li>Bei Thrombopenie Dosisanpassungen erforderlich [52] bzw. Gabe nicht empfohlen [1]</li> <li>Bei Autoimmunerkrankungen kontraindiziert [52]</li> <li>Bei Leberzirrhose ab Stadium Child-Pugh B oder dekompensierter Leberzirrhose kontraindiziert [52]</li> <li>Anwendungsbegrenzung* [52]</li> </ul>
<b>Pegyliertes Interferon alfa plus Bulevirtid</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Synergistischer Effekt möglich [53]</li> <li>HBsAg-Verlust möglich [42]</li> <li>Begrenzte Therapiedauer denkbar [41, 42]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Es liegen noch keine publizierten Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien vor, sondern nur Kongressdaten sowie publizierte Fallserien aus Beobachtungsstudien [41–43, 47, 77–80]</li> </ul>

\* PEG-IFN-2a ist indiziert zur Behandlung der HBeAg-positiven und HBeAg-negativen chronischen Hepatitis B bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, mit Nachweis viraler Replikation, erhöhten Alaninaminotransferase (ALT)-Werten und histologisch verifizierter Leberentzündung und/oder -fibrose [52].

In einem Review von Lampertico et al. (2022)<sup>16</sup> wurde ebenfalls ein indirekter Vergleich für die kombinierten virologischen und biochemischen Endpunkte graphisch dargestellt:

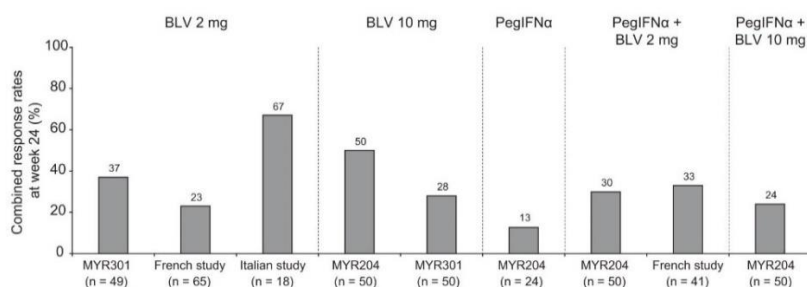
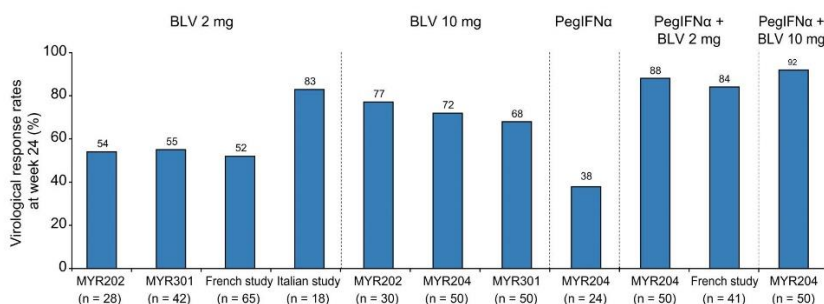


Abbildung 10: Kombinierte Ansprechraten in Woche 24 bei Patienten, die mit BLV 2 oder 10 mg ± pegIFNα oder pegIFNα-Monotherapie behandelt wurden. Kombinierte Ansprechraten definiert als Anteil der Patienten, die eine nicht nachweisbare HDV-RNA oder einen Rückgang von >2 log IU/ml gegenüber dem Ausgangswert erreichten und bei denen sich die ALT normalisierte.



<sup>15</sup> DGVS 07.2023 Addendum „Antivirale Therapie der chronischen Hepatitis-D-Virusinfektion“ zur S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion“.

<sup>16</sup> Lampertico, Pietro et al. Bulevirtide with or without pegIFNα for patients with compensated chronic hepatitis delta: From clinical trials to real-world studies. Journal of hepatology 2022.

Abbildung 11: Virologische Ansprechraten in Woche 24 während der Behandlung bei Patienten, die mit BLV 2 oder 10 mg ± pegIFNα oder pegIFNα-Monotherapie behandelt wurden.

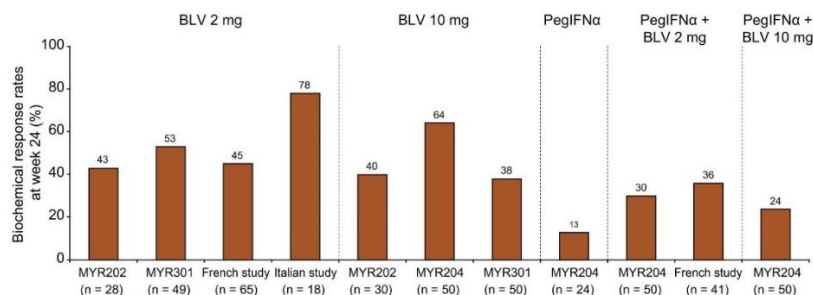


Abbildung 12: Anteil der Patienten, die in Woche 24 während der Behandlung mit BLV 2 oder 10 mg ± pegIFNα oder pegIFNα-Monotherapie ein biochemisches Ansprechen zeigten.

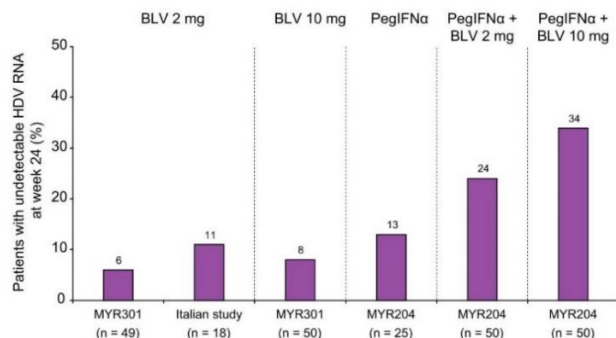


Abbildung 13: Anteil der Patienten, die in Woche 24 während der Behandlung mit BLV 2 oder 10 mg ± pegIFNα oder pegIFNα-Monotherapie nicht nachweisbare HDV-RNA erreichten.

## Zusammenfassung der Wirksamkeit

Die pivotale Phase-III-Studie zeigte im primären Wirksamkeitsendpunkt (nicht nachweisbare HDV-RNA oder min. 100-fache Reduktion der HDV-RNA gegenüber dem Ausgangswert und ALT-Normalisierung) eine Überlegenheit der BLV-Behandlung gegenüber keiner Behandlung nach 48 Wochen. Ebenfalls wurden für den wichtigsten sekundären Endpunkt (nicht nachweisbare HDV-RNA) und die ALT-Normalisierung nach 48 Wochen höhere Raten in der BLV-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt.

Langzeitdaten von bis zu 144 Wochen lassen auf eine Dauerhafte Wirkung der BLV-Therapie schließen. Ebenfalls wurde eine kontinuierliche Zunahme der Anzahl Patienten mit Ansprechen beobachtet. Zum Effekt eines Therapiestopps, sowie der effektiv benötigten Therapiedauer liegen dem BAG wenig Daten vor. Aktuell scheint ein Absetzen der Therapie nach 144 Wochen oder sogar früher in einem Teil der Patienten möglich zu sein, ohne dass diese einen Relapse aufweisen.

Insgesamt wird BLV gut vertragen, wobei asymptomatische Gallensäureerhöhungen und Reaktionen an der Injektionsstelle die häufigsten Ereignisse waren.

Die vorhandene Datenlage zur Wirksamkeit und Sicherheit wird durch RWE gestützt. Für die folgenden Punkte erachtet das BAG die Datenlage als unvollständig:

- Direkter Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von BLV mit PegIFN
- Wirksamkeit der Kombinationstherapie mit BLV/PegIFN
- Einfluss des HDV- oder HBV-Genotyps auf die klinische Wirksamkeit von BLV
- Langzeitdaten zu Dauerhaftigkeit des virologischen und biochemischen Ansprechens während und nach Absetzen einer BLV-Behandlung (Resistenzen, Relapses, Therapieversagen mit Ursache, etc.), sowie Daten zur effektiv benötigten Therapiedauer.
- Daten zur Wiederaufnahme einer BLV-Therapie nach Therapiestopp und einem Relapse
- Langzeitdaten zum effektiven Einfluss der Behandlung auf klinisch relevante Endpunkte wie die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC), Leberzustand (Leberversagen, -transplantation, Fibroseentwicklung) und Mortalität.
- Die aktuelle Datenlage liefert Hinweise, dass eine Kombinationstherapie von 10 mg BLV mit PegIFN potentiell eine bessere Wirksamkeit aufweist, als die jeweiligen Monotherapien. Die Evidenz ist noch nicht ausgereift. Aktuell ist BLV durch Swissmedic nur als Monotherapie in einer Dosisierung von 2 mg zugelassen.



Daten zur Dauerhaftigkeit des Ansprechens inkl. Auswirkungen auf die Leberfibrose sowie zum Absetzen von HEPCLUDEX werden voraussichtlich 2025 von der Studie MYR301 erwartet. Ebenfalls sind mehrere Kohortenstudien in Europa laufend, welche weitere Langzeitdaten liefern werden. Erste RWE-Daten von Jachs, Mathias et al. 2023<sup>17</sup> und Lédinghen, Victor de et al. 2024<sup>18</sup> liefern bereits Daten zum Therapiestopp und zur Kombination von BLV mit PegIFN und zur Koinfektion mit HIV.

### **Beurteilung der Wirksamkeit**

Für HEPCLUDEX konnte die Wirksamkeit für die Behandlung der CHD mit einem günstigen Sicherheitsprofil gezeigt werden. Die vorhandene Datenlage ist nicht vollständig und lässt nicht zu, relevante Fragen bezüglich der Therapie mit BLV wie z.B. die effektiv benötigte Therapiedauer abschliessend zu beantworten. Darauf basierend erachtet das BAG das Kriterium der Wirksamkeit mit folgenden Auflagen für 2.5 Jahre befristet als erfüllt:

- Einreichung von allen relevanten neu verfügbaren Wirksamkeits-/Sicherheitsdaten zu BLV (u.A. MYR301 und RWE). Diese werden im Rahmen des Gesuchs zur Neuaufnahme nach Befristung beurteilt werden.
- Die Vergütung wird auf eine Monotherapie bezüglich HDV limitiert.

Die Vergütung wird auf 2 mg täglich limitiert, da dies der aktuellen Zulassung entspricht

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

#### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen**

Von HEPCLUDEX wird eine Packung mit 30 Durchstechflaschen à 2 mg BLV in Form eines Pulvers zur Herstellung einer Injektionslösung angeboten. Die angebotene Packung reicht für eine Behandlung von 30 Tagen.

Die Fachinformation schreibt folgendes vor:

#### Dosierung/Anwendung

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

*Bei allen Patienten sollte die zugrunde liegende Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion je nach klinischer Indikation gemäss den offiziellen Richtlinien gleichzeitig behandelt werden.*

#### Empfohlene Dosierung

*Die empfohlene Dosierung bei Erwachsenen beträgt 2 mg Hepcludex einmal täglich als subkutane Injektion.*

#### Therapiedauer

*Die optimale Behandlungsdauer ist nicht bekannt. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie sie mit einem klinischen Nutzen verbunden ist. Es kann eine Langzeitbehandlung in Betracht gezogen werden, wobei die Dauer der Behandlung auf der Grundlage der Kinetik von ALT, HDV-RNA und HBsAg, der Verträglichkeit der Behandlung und der medizinischen Beurteilung durch den behandelnden Arzt individuell angepasst werden kann.*

*Im Falle einer anhaltenden (6 Monate) HBsAg-Serokonversion sollte ein Behandlungsabbruch erwogen werden.*

Die Lagerung sollte bei 2-8°C sein und die rekonstituierte Injektionszubereitung ist für ca. 2h haltbar. Die tägliche Rekonstitution und subkutane Injektion in den Oberschenkel/Oberbauch kann nach einer entsprechenden Schulung durch den Patienten selbst durchgeführt werden.

<sup>17</sup> Jachs, Mathias et al. *Long-term follow-up of patients discontinuing bulevirtide treatment upon long-term HDV-RNA suppression*. JHEP reports : innovation in hepatology 2023.

<sup>18</sup> Lédinghen, Victor de et al. *Treatment with bulevirtide in HIV-infected patients with chronic hepatitis D: ANRS HD EP01 BuleDelta and compassionate cohort*. JHEP reports : innovation in hepatology 2024.

## Beurteilung durch Zulassungsbehörden

### Swissmedic 17.11.2023 *Vorbescheid Gutheissung Hepcludex*

HEPCLUDEX wurde von Swissmedic per 5. Februar 2024 mit folgender Indikation zugelassen:

*„HEPCLUDEX wird angewendet zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung.“*

In der Fachinformation stehen zudem folgende Hinweise:

#### Koinfektion mit dem humanen Immunschwächevirus (HIV) und dem Hepatitis-C-Virus (HCV)

Es liegen keine Daten zu Patienten mit HIV- oder HCV-Koinfektion vor

#### Dekompensierte Lebererkrankung

Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von Hepcludex bei Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose sind nicht erwiesen. Die Anwendung bei Patienten mit dekompenzierter Lebererkrankung wird nicht empfohlen

#### Koinfektion mit HBV

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

### EMA 28.05.2020 *EPAR Hepcludex (bulevirtide)*

HEPCLUDEX wurde 2020 von der EMA aufgrund des hohen medizinischen Bedarfes jedoch wegen der schlechten Datenlage basierend auf den Phase II-Studien MYR202 und MYR203 mit einer conditional marketing authorisation (CMA) und folgender Indikation zugelassen:

*Hepcludex is indicated for the treatment of chronic hepatitis delta virus (HDV) infection in plasma (or serum) HDV-RNA positive adult patients with compensated liver disease.*

Dazu wurde folgende Bewertung unter Balance of benefits and risks abgegeben:

*There are numerous uncertainties regarding efficacy and safety. [...] Further, there is unclarity on the relation between antiviral effect and impact on necroinflammation. There is uncertainty about when to cease therapy in case of limited or absent virological or biochemical response.*

*[...]*

*Notwithstanding these uncertainties, the benefits shown indicate that Hepcludex will provide clinical benefit and has a reasonable safety profile despite the absence of comprehensive data, in a disease for which there are no approved treatments and there is a clear unmet medical need.*

Die Surrogat-Endpunkte werden wie folgt diskutiert:

*[...] As opposed to the case for HIV and chronic hepatitis B and C, it was not considered that the surrogacy of reduction of viremia with respect to reducing the risk of relevant clinical endpoints such as liver failure, hepatocellular carcinoma, liver transplantation, liver death or overall mortality had been established. Therefore, the actual primary endpoints of the performed studies are not appropriate for registration, and the entire program is seen as purely exploratory in its design.*

*However, it has long been recognised that in chronic hepatitis, ALT elevations are indicative of ongoing necro-inflammation, and ALT normalisation is associated with a decrease in the rate of progression to cirrhosis. Therefore, ALT normalisation is considered a surrogate of clinical benefit, in a situation where the duration and size of studies to directly demonstrate an impact on clinical endpoints, make randomised controlled trials for this purpose not feasible.*

*Preliminary assessment of data from the bulevirtide program in the scope of PRIME indicated that virological response was indeed associated with decreases in ALT. Since sustained virological activity is necessary to sustain effects on ALT, the CHMP agreed that a combined endpoint of HDV RNA negatiation or a decrease in HDV RNA by  $\geq 2 \log_{10}$  IU/mL AND ALT normalisation, is appropriate to assess clinical benefit in the present setting.*

Im Kontext der Bewertung des medizinischen Bedarfs wurde die IFN-Therapie wie folgt beschrieben:

[...] Additionally, only ~50% of patients are eligible for PegIFN $\alpha$  therapy e.g. due to contraindications, intolerabilities or advanced liver disease as demonstrated in the French deltavir cohort where only 52.5% of patients were eligible for treatment (Brichler et al. 2015). Furthermore, it has to be considered that AEs under interferon therapy are frequent and may be severe, so that these side effects result in 10-14% premature withdrawals from therapy (Fried 2002).

In conclusion, current clinical experience indicates that only ~50% of patients are eligible for interferon treatment. 25% thereof achieve a response; ~50% of these patient's relapse. Thus, interferon therapy is only helpful for around 10% of patients and the benefit-risk in chronic HDV infection is not established.

Basierend auf den Interimsdaten der Phase-III-Studie von Wedemeyer et al. 2020<sup>19</sup> wurde im Juli 2023<sup>20</sup> die CMA in eine reguläre Zulassung überführt:

[...] The presented data confirmed the benefits assumed at the time of the Conditional Marketing Authorisation. Moreover, no clinically relevant differences were seen between 2mg and 10mg, supporting the initial dose selection of 2 mg.

No new safety concerns were definitely identified, and it is not expected that the remaining outstanding data in MYR301 will alter the benefit risk profile of Hepcludex. [...]

#### **FDA**

Dem BAG liegt keine Beurteilung durch die FDA vor. HEPCLUDEX ist aktuell nicht durch die FDA zugelassen.

#### **Beurteilung durch ausländische Institute**

Dem BAG liegen zum aktuellen Zeitpunkt keine Bewertungen durch NCPE, TGA oder CADTH vor. Gemäss ZulassungsinhaberIn werden HAS und G-BA eine neue Bewertung im 2024/2025 durchführen. Die Bewertungen von G-BA, NICE, SMC, HAS und TLV sind im Folgenden zusammengefasst.

#### **G-BA 18.02.2021 Tragende Gründe zum Beschluss Bulevirtid**

Basierend auf den Phase-II-Studien MYR202 und MYR203 hat der G-BA am 18. Februar 2021 für folgende Indikation bewertet:

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

Es wurde ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine solche nicht zulässt, nachgewiesen.

In der Gesamtbewertung schreibt der G-BA:

*In den vorgelegten Studien liegen statistisch signifikante Unterschiede in einem ergänzend betrachteten Morbiditäts-Endpunkt (HDV-RNA-Verringerung um  $\geq 2\log_{10}$  IU/ml) sowie im Bereich einzelner Nebenwirkungen vor, wobei sich aber in der Gesamtzahl der UE oder SUE kein signifikanter Unterschied zeigt. Die Ergebnisse der Studie MYR203 legen ein gegenüber Peginterferon-alfa-2a besseres Nebenwirkungsprofil von Bulevirtid nahe. Aufgrund der geringen Fallzahl und der oben beschriebenen Unsicherheit hinsichtlich der Angemessenheit der Bulevirtid-Monotherapie für die Patienten in dieser Studie kann jedoch keine Quantifizierung des Ausmaßes vorgenommen werden.*

#### **NICE 07.06.2023 Bulevirtide for treating chronic hepatitis D Technology appraisal guidance Recommendations**

*Bulevirtide is recommended as an option for treating chronic hepatitis D in adults with compensated liver disease only if:*

- *there is evidence of significant fibrosis (METAVIR stage F2 or above or Ishak stage 3 or above) and*

<sup>19</sup> Wedemeyer, Heiner et al. 48 weeks of high dose (10 mg) bulevirtide as monotherapy or with peginterferon alfa-2a in patients with chronic HBV/HDV co-infection. Journal of hepatology 2020.

<sup>20</sup> EMA 25.07.2023 Type II variation assessment report Hepcludex (bulevirtide).

- their hepatitis has not responded to peginterferon alfa-2a (PegIFN) or they cannot have interferon-based therapy.

*Bulevirtide is only recommended if the company provides it according to the commercial arrangement.*

#### **SMC 10.02.2023 Advice bulevirtide**

*ADVICE: following a full submission assessed under the orphan medicine process bulevirtide (Hepcludex®) is accepted for restricted use within NHSScotland.*

*Indication Under Review: for the treatment of chronic hepatitis delta virus (HDV) infection in plasma (or serum) HDV-RNA positive adult patients with compensated liver disease.*

*SMC restriction: to use in patients with evidence of significant fibrosis (METAVIR stage greater than or equal to F2), whose disease has responded inadequately to interferon-based therapy or who are ineligible to receive interferon-based therapy due to intolerance or contra-indication.*

*In an open-label, phase III study, combined virological and biochemical response at week 48 was significantly improved with bulevirtide compared with observation in patients with HDV infection.*

#### **HAS 16.12.2020 Avis Hepcludex**

Im Dezember 2020 wurde durch HAS ein positiver Bescheid für die Vergütung von HEPCLUDEX in der zweiten Linie nach Interferon, resp. dessen Kontraindikation, publiziert:

*Avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta (VHD) uniquement chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma (ou le sérum), en association à un traitement de fond contre le VHB et en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à l'interféron alpha pégylé.*

*Avis défavorable au remboursement dans les autres situations incluant notamment la monothérapie par bulévirtide.*

Zum Platz in der Therapie wurde in der Synthese folgendes geschrieben:

#### Place du médicament

*HEPCLUDEX (bulévirtide) est une option de première ou de deuxième intention, en association à un traitement de fond contre le virus de l'hépatite B (VHB) (analogue nucléosidique ou nucléotidique), dans la prise en charge de l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta (VHD) chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma (ou le sérum) et en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à l'interféron alpha pégylé.*

*La Commission souligne que les exacerbations de l'hépatite survenant à l'arrêt du traitement possiblement liés à un rebond virologique, telles qu'identifiées dans le plan de gestion des risques (PGR), nécessitent le maintien du traitement au long cours dont la durée optimale n'est pas connue. Par ailleurs étant donné que le VHD inhibe la réplication du VHB, le risque de réactivation du VHB en cas de contrôle de la réplication du VHD par le bulévirtide nécessite le maintien d'un traitement optimal concomitant contre le VHB.*

#### **TLV 20.10.2022 Beschluss zu Hepcludex**

Ab dem 01. November 2022 wurde HEPCLUDEX in Schweden für die Behandlung der CHD bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung im Fibrosestadium F3 oder F4 vergütet. Die Beschränkung auf die Fibrosegrade F3-F4 basiert auf den durchgeführten gesundheitsökonomischen Analysen, welche nur bei diesen Patienten ein akzeptables Kosten-Nutzen-Verhältnis aufwiesen.

#### **Expertengutachten**

Es wurde dem BAG kein Expertengutachten eingereicht.

## Medizinischer Bedarf

Eine chronische HDV-Infektion mit aktiver Hepatitis, wie sie durch eine positive HDV-RNA und eine ALT-Erhöhung angezeigt wird, ist in vielen Fällen eine schwere Erkrankung mit raschem Fortschreiten der klinischen Lebererkrankung. Derzeit gibt es keine wirksamen Therapien, die in der Schweiz explizit für die Behandlung der CHD zugelassen sind. Entsprechend ist der medizinische Bedarf für eine solche Therapie hoch.

## Zusammenfassung der Zweckmässigkeit

Die angebotene Packung reicht für 30 Tage Behandlung und die angebotene Dosisstärke entspricht der verlangten Dosierung von 2 mg täglich. HEPCLUDEX wird täglich subkutan injiziert. Das BAG sieht aufgrund der Applikationsform und Handhabung von HEPCLUDEX mögliche negative Auswirkungen auf die Compliance. Gemäss Angaben der Zulassungsinhaberin erreichte die MYR301-Studienpopulation eine Compliance von 98.1 %. Im RW-Setting wurde gemäss Angaben der Zulassungsinhaberin basierend auf einer Präsentation von Loustaud-Ratti et al. an der AFEF 2023<sup>21</sup> eine Compliance von 78 % beobachtet. Die Zulassungsinhaberin ist laut Ihrer Aussage bestrebt diesbezüglich weitere Daten zu sammeln.

Ein hoher medizinischer Bedarf für eine wirksame und verträgliche Therapie liegt vor. Die Therapie mit BLV erfolgt ausnahmslos in Kombination mit einer Therapie der zugrundeliegenden HBV-Infektion. Es ist aufgrund der aktuell vorhandenen Daten nicht klar, ob es sich um eine Dauertherapie handelt oder die Therapie nach Erfüllen gewisser Kriterien gestoppt werden kann, ohne einen Relapse zu riskieren. Offene Fragen liegen zu den folgenden Punkten betreffend den Therapiemodalitäten mit BLV vor:

- **Startkriterien:** Die vorliegenden Leitlinien definieren nicht genau, ab welchem klinischen Krankheitsbild ein Therapiestart mit BLV indiziert ist. Klinische Daten<sup>22</sup> sprechen für eine Wirksamkeit bei Patienten mit und ohne Leberzirrhose. Gewisse ausländische Beurteilungen (NICE, SMC, TLV) schränken den Einsatz jedoch basierend auf der Schwere der vorhandenen Leberfibrose ein. Dem BAG liegen hierzu keine Daten zur Verteilung der Fibrosestadien in der pivotalen Studie vor.
- **Therapielinie:** In der pivotalen Studie wurden über 50% der Teilnehmer bereits mit PegIFN behandelt. Unklar ist, ob die Behandlung im Rahmen der HBV oder HDV-Therapie stattfand und ob in den anderen Fällen eine Therapie mit PegIFN kontraindiziert war. Ein direkter Vergleich der Wirksamkeit/Sicherheit der beiden Therapien liegt nicht vor. Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine Wahl der Therapie nach Abwägung der Pro und Kontra und nicht nach Linie. In Frankreich wurde die Therapie mit BLV auf die 2. Linie nach PegIFN limitiert. Gemäss der Beurteilung durch die EMA sind jedoch nur ca. 50% der CHD-Patienten geeignet für eine PegIFN-Therapie und insgesamt profitieren etwa 10% von der Therapie.
- **Stoppkriterien:** Für die Definition eines Therapieversagens fehlen klare Kriterien ab wann eine Weiterführung der Therapie keinen Nutzen mehr zeigt sowie welche Parameter für diese Entscheidung hinzugezogen werden sollen. Ebenso fehlen klare Kriterien für einen Therapieerfolg und somit zur Möglichkeit des Absetzens der Therapie. Laut Fachinformation kann im Falle einer anhaltenden (6 Monate) HBsAg-Serokonversion ein Behandlungsabbruch erwogen werden.
- Die aktuelle Datenlage liefert Hinweise, dass eine Kombinationstherapie von 10 mg BLV mit PegIFN potentiell eine bessere Wirksamkeit aufweist, als die jeweiligen Monotherapien. Die Evidenz ist noch nicht ausgereift. Aktuell ist BLV durch Swissmedic nur als Monotherapie in einer Dosierung von 2 mg zugelassen.

## Beurteilung der Zweckmässigkeit

Angesichts der Kühlpflichtigkeit erachtet das BAG die angebotene Packungsgrösse als ausreichend. Die Datenlage bezüglich der Wirksamkeit hinsichtlich des Leberzustandes ist unvollständig und das BAG kann aktuell keine Aussagen zum Unterschied des Mehrwertes der Therapie bei schweren oder leichten Leberveränderungen machen. Ebenfalls liegen dem BAG keine direkten Vergleiche bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit mit PegIFN vor. Die gezeigten Daten rechtfertigen aktuell jedoch ebenfalls keine Einschränkungen der Therapiemodalitäten. Das BAG definiert für die Dauer der befristeten Aufnahme keine zusätzlichen Kriterien für den Therapiestart und Therapiestopp, betont jedoch, dass die

<sup>21</sup> Loustaud-Ratti, Véronique *Baro-Delta - données d'observance et de persistance en vraie vie des patients traités par Bulevirtide (BLV) 2mg à partir des données du SNDS 2023.*

<sup>22</sup> Aleman, Soo et al. *Efficacy and Safety of Bulevirtide Monotherapy for Chronic Hepatitis D in Patients With and Without Cirrhosis: Results From the Week 96 Interim Analysis of a Phase 3 Randomized Study [Poster 36].* DeltaCure 2nd International Meeting 05-06.10.2023.

Unsicherheit der Notwendigkeit der Weiterführung der BLV-Therapie nach zwei Jahren mit grossen Unsicherheiten bezüglich des Nutzens verbunden sind und dieser Punkt im Rahmen des NA nach Befristung weiter diskutiert wird. Hinsichtlich des nur limitiert möglichen Einsatzes von PegIFN aufgrund des Nebenwirkungsprofils und der vorliegenden indirekten Vergleiche sieht das BAG vorerst ebenfalls von einer Einschränkung der Therapielinie ab.

Basierend auf den obigen Erwägungen und hinsichtlich des hohen medizinischen Bedarfes erachtet das BAG das Kriterium der Zweckmässigkeit mit folgenden Auflagen für 2.5 Jahre befristet als erfüllt:

- Die Verschreibung soll auf Fachärzte der Gastroenterologie mit Schwerpunkt Hepatologie und Fachärzte für Infektiologie beschränkt werden.
- HEPCLUDEX wird nur in Kombination mit einer HBV-Therapie vergütet.

Einreichung weiterer Daten und Real-World-Evidence zur Compliance und zu Fragen bezüglich den Therapiemodalitäten wie den Startkriterien, der Therapielinie, der Kombinationstherapie und den Stoppkriterien und Auswirkungen von Therapiestopps und Dosisreduktionen auf den weiteren Krankheitsverlauf.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne TQV,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 7. Januar 2025, Preisen aus 8 Referenzländern (A, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.95/Euro, Fr. 1.13/GBP, Fr. 0.1277/DKK und Fr. 0.0833/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise/resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
Trockensub c. solv, 2mg, 30 Durchstf	Fr. 6'411.02

- mit einer Überprüfung der Wirtschaftlichkeit nach 15 Monaten,
- zum beantragten FAP:

	FAP
Trockensub c. solv, 2mg, 30 Durchstf	Fr. 5'449.37

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Trockensub c. solv, 2mg, 30 Durchstf	Fr. 5'449.37	Fr. 5'898.85

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 31.07.2027

*„HEPCLUDEX wird nur nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes vergütet.*

*HEPCLUDEX wird vergütet zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung.*

*Die Verschreibung kann nur durch Fachärzte der Gastroenterologie mit Schwerpunkt Hepatologie oder Fachärzte der Infektiologie erfolgen.*

*HEPCLUDEX wird nur unter folgenden Voraussetzungen vergütet:*

- *In einer Dosierung von maximal 2 mg / Tag*
- *Als HDV-Monotherapie*
- *Nur in Kombination mit einer Therapie der zugrundeliegenden HBV-Infektion“,*
- mit folgenden Auflagen:  
Befristung
  - Die Aufnahme erfolgt befristet auf 2.5 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung (spätestens 2. EAK-Termin 2027) ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von (21730) HEPCLUDEX ab dem 01. Februar 2027 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.

Wirksamkeit und Zweckmässigkeit

- Für die Beurteilung der Neuaufnahme nach Befristung ist die Gilead Sciences (Switzerland) Sàrl zur Einreichung des finalen Studienberichtes zu MYR301 (NCT03852719) sowie weiterer klinischer Studien oder RWE welche relevant für die Beantwortung der unter den Punkten Wirksamkeit und Zweckmässigkeit gestellten Fragen ist, verpflichtet.
- Sollten weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsrelevanten Daten verfügbar sein (weitere Studien oder Real-World-Daten), welche neue relevante Aspekte bezüglich schwerer Nebenwirkungen oder fehlender Wirksamkeit zeigen, ist die Zulassungsinhaberin verpflichtet diese einzureichen, sobald verfügbar. Das BAG wird die WZW-Kriterien nach Artikel 66a KVV sofort neu evaluieren und (21730) HEPCLUDEX gegebenenfalls aus der SL streichen oder die Vergütung einschränken.

#### Wirtschaftlichkeit

- 15 Monate nach der Aufnahme ist die Wirtschaftlichkeit von (21730) HEPCLUDEX anhand von APV und TQV zu überprüfen. Hierzu ist dem BAG spätestens zwei Monate vor Ablauf der ersten Hälfte des Befristungszeitraumes (30. April 2026) ein Formular Anhang 4 sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen und Angaben zum TQV zu machen. Ist kein TQV durchführbar, wird die Wirtschaftlichkeit analog der vorliegenden Aufnahmeverfügung ermittelt. Ohne Einreichung der Unterlagen resp. ohne Überprüfung der Wirtschaftlichkeit wird (21730) HEPCLUDEX per 30. April 2026 aus der SL gestrichen.

### **5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Juli 2027.**