MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: BULEVIRTIDUM

INDICAȚIE*: tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitic delta (VHD) la pacienții adulți cu boală hepatică compensată care au ARN VHD plasmatic (seric) pozitiv.*

Data depunerii dosarului	**02.06.2022**
Numărul dosarului	**8061**

PUNCTAJ: 80

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Bulevirtidum

1.2. DC: Hepcludex 2 mg pulbere pentru soluție injectabilă

1.3. Cod ATC: J05AX28

1.4. Data eliberării APP: 31.07.2020

1.5. Deţinătorul de APP: Gilead Sciences Irland UC., Irlanda

1.6. Tip DCI: orfană

1.7. Forma farmaceutică, concentraţia, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	pulbere pentru soluție injectabilă
Concentraţia	2 mg
Calea de administrare	Injecție subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie cu 30 flac. din sticlă incoloră care conțin acetat de bulevirtidă

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 443/2022:

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	***61.476,97 lei***
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	***2.049,23 lei***

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Hepcludex 2 mg(1)

Indicaţie terapeutică	Doza	Durata medie a tratamentului
Hepcludex este indicat pentru tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitic delta (VHD) la pacienții adulți cu boală hepatică compensată care au ARN VHD plasmatic (seric) pozitiv.	Bulevirtida trebuie administrată în doză de 2 mg o dată pe zi (la fiecare 24 h ± 4 h) prin injecție subcutanată, ca monoterapie sau prin administrare concomitentă cu un analog nucleozidic/nucleotidic pentru tratamentul infecției preexistente cu VHB.	Nu se cunoaște durata optimă a tratamentului. Tratamentul trebuie continuat cât timp este asociat cu un beneficiu clinic.

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici
Nu sunt disponibile date la pacienți > 65 de ani.
Insuficiență renală
Nu s-au efectuat studii cu bulevirtidă la pacienți cu insuficiență renală. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție. În timpul tratamentului poate apărea o creștere a sărurilor biliare. Având în vedere excreția pe cale renală a sărurilor biliare, creșterea acestora poate fi mai mare la pacienții cu insuficiență renală.
Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-PughTurcotte). Siguranța și eficacitatea bulevirtidei la pacienții cu ciroză decompensată nu au fost stabilite.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea bulevirtidei la pacienți cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

2.GENERALITĂȚI CU PRIVIRE LA HEPATITA CU VIRUS DELTA

Hepatita cu virus delta este o boală hepatică severă şi progresivă cauzată de virusul hepatitic delta (VHD)(2), si deşi este dependentă de virusul hepatitic B(VHB), infecţia cu VHD în forma sa acută şi cronică este considerată cea mai rapidă şi cea mai severă formă a tuturor infecţiilor cu hepatită virală(3).

În 1977, Mario Rizzetto și colegii au descris un nou antigen, numit delta, în ficatul pacienților cu hepatită B cu leziuni hepatice(4). Trei ani mai târziu, împreună cu John Gerin, a publicat un studiu care arăta că un mic ARN a fost asociat cu antigenul delta la cimpanzeii infectați(5). Ulterior, a devenit evident că infecția cu virusul hepatitei delta cauzează cea mai severă formă de hepatită virală. Numeroase studii publicate în anii 1980 și 1990 au arătat cursuri mai severe de infecții acute și prevalențe mai mari ale cirozei avansate la pacienții coinfectați cu HVB și VHD(6).

Hepatita delta este considerată a fi cea mai severă formă de hepatită virală la om și apare numai la indivizii pozitivi cu antigenul de suprafață (HBsAg) al virusului hepatitei B (HVB), deoarece VHD este un virus ARN defect care necesită HBsAg pentru replicarea și transmiterea completă. Au fost descrise opt genotipuri diferite de VHD cu distribuții geografice specifice și cursuri clinice distincte. Coinfecția VHD/HVB poate fi asociată cu modele complexe și dinamice de dominanță virală. În VHD este frecvent virusul dominant nu numai în coinfecția HVB/VHD, ci și la pacienții triplu infectați HVB/HVC/VHD.

Infecția cronică cu VHD duce la o boală hepatică mai severă decât monoinfecția cu VHB, cu progresie accelerată a fibrozei, decompensare hepatică mai precoce și un risc crescut de dezvoltare a carcinomului hepatocelular(7).

Într-un studiu publicat în Journal of Hepatology în 2020, realizat în colaborare cu OMS, s-a estimat faptul că virusul hepatitei D (VHD) afectează aproape 5% dintre persoanele la nivel global care au o infecție cronică cu virusul hepatitei B (VHB) și coinfecția cu VHD ar putea explica aproximativ 1 din 5 cazuri de boală hepatică și cancer de ficat la persoanele cu infecție cu VHB. Studiul a identificat mai multe puncte geografice cu prevalență ridicată a infecției cu VHD, respectiv Mongolia, Republica Moldova și țări din vestul și centrul Africii(6).

Căile de transmitere a VHD, sunt reprezentate de solutii de discontinuitate la nivelul tegumentelor (prin injecție, tatuaj etc.) prin contact cu sânge sau produse din sânge infectate. Transmiterea de la mamă la copil este posibilă, dar rară. Vaccinarea împotriva VHB previne coinfecția cu VHB și, prin urmare, extinderea programelor de imunizare împotriva VHB în copilărie a dus la o scădere a incidenței hepatitei D

la nivel mondial.

Purtătorii cronici de VHB sunt expuși riscului de infecție cu VHD. Persoanele care nu sunt imune la VHB (fie prin boală naturală, fie prin imunizare cu vaccinul împotriva hepatitei B) sunt expuse riscului de infectare cu VHB, ceea ce le expune riscului de infecție cu VHB.

Cei care au mai multe șanse de coinfectare cu VHB și VHD includ populația indigenă, persoanele care-și injectează droguri și persoanele cu virusul hepatitei C sau infecția cu HIV.

În hepatita acută, infecția simultană cu HVB și VHD poate duce la o hepatită ușoară până la severă, cu semne și simptome care nu se pot distinge de cele ale altor tipuri de infecții cu hepatită virală acută. Aceste caracteristici apar de obicei la 3-7 săptămâni după infecția inițială și includ febră, oboseală, pierderea poftei de mâncare, greață, vărsături, urină închisă la culoare, scaune de culoare deschisă, icter (ochi galbeni) și chiar hepatită fulminantă. Cu toate acestea, recuperarea este de obicei completă, dezvoltarea hepatitei fulminante este rară, iar hepatita cronică D este rară (mai puțin de 5% din hepatita acută).

Într-o suprainfecție, VHD poate infecta o persoană deja infectată cronic cu HVB. Suprainfecția cu VHD pe hepatita cronică B accelerează progresia către o boală mai gravă la toate vârstele la 70-90% dintre persoane. Superinfecția cu VHD accelerează progresia către ciroză cu aproape un deceniu mai devreme decât persoanele mono-infectate cu VHB. Pacienții cu ciroză indusă de VHD prezintă un risc crescut de carcinom hepatocelular (CHC); cu toate acestea, mecanismul prin care VHD provoacă hepatită mai severă și o progresie mai rapidă a fibrozei decât numai HVB rămâne neclar.

Infecția cu VHD este diagnosticată prin niveluri ridicate de imunoglobulină G (IgG) și imunoglobulină M (IgM) anti-VHD și este confirmată prin detectarea ARN-ului VHD în ser.

Diagnosticele VHD nu sunt disponibile pe scară largă și nu există o standardizare pentru testele VHD ARN, care sunt utilizate pentru monitorizarea răspunsului la terapia antivirală (8).

3. LOCUL ȘI ROLUL HEPCLUDEX ÎN TRATAMENTUL HEPATITEI CU VIRUS DELTA

Virusul Hepatitei Delta (VHD) este responsabil pentru cea mai agresivă formă de hepatită cronică, care poate evolua spre ciroză, carcinom hepatocelular și moarte în câțiva ani. În ultimii 30 de ani, singura terapie disponibilă a fost interferonul sau Peg -IFNα, care s-a caracterizat prin tolerabilitate slabă și rezultate modeste. Cunoașterea detaliată a ciclului de replicare a VHD și a interacțiunii acestuia cu VHB a permis introducerea de noi medicamente(9).

Bulevirtida, este o lipopeptidă sintetică derivată din subdomeniul PreS miristoilat al proteinei L HVB, și blochează intrarea virusului în hepatocite și răspândirea lui intrahepatică, prin blocarea polipeptidei co-transportoare de taurocolat de sodiu (NTCP) a receptorului HVB/VHD. Bulevirtida scade nivelurile de ARN

seric de VHD și normalizează nivelurile de alanin aminotransferaza (ALT) la persoanele infectate cu VHB/VHD. Are un profil de siguranță excelent chiar și atunci când este administrat în doze mari (10 mg pe zi) timp de 48 de săptămâni. Atunci când este combinat cu Peg-IFNα, BLV prezintă efecte sinergice asupra reducerii ARN-ului VHD seric, dar și a nivelurilor antigenului de suprafață al hepatitei B (HBsAg)(10).

VHD folosește proteinele anvelopei VHB atât pentru ieșirea din hepatocitele infectate, cât și pentru intrarea (intrare de novo) în celulele neinfectate care exprimă receptorul, în hepatocitele deja infectate cu VHD sau în celulele care exprimă receptorul, dar și (integrat) poartă ADN VHB. Polipeptida cotransportoare de taurocolat de sodiu (NTCP) transportor de sare biliară este necesară pentru această intrare mediată de receptor a VHB și VHD (11, 12); Fig. 1.

Fig. 1: Intrarea și replicarea VHD în hepatocite. *După legarea nespecifică la proteoglicanul heparan sulfat (HSPG), VHD utilizează transportorul de acid biliar exprimat de hepatocite NTCP ca receptor pentru a pătrunde în celula gazdă. Replicarea ARN-ului VHD are loc în nucleul celulei. Proteina de suprafață a HVB (HBsAg), care provine din cccDNA VHB sau din integritatea VHB, este necesară pentru formarea cu succes a noilor particule de virus. Inhibitorul de intrare bulevirtida previne intrarea virusului prin legarea ireversibilă de receptorul NTCP. Virusul hepatitei D VHD, polipeptida co-transportoare de taurocolat de sodiu NTCP, virusul hepatitei B VHB, ADN circular închis covalent cccDNA (Modificat din (13))*

După legarea inițială a proteinelor anvelopei VHB la proteoglicanii sulfat de heparan care implică domeniul PreS și „bucla antigenică" a domeniului S (14, 15) leagă domeniul PreS1 miristoilat al proteinei de suprafață mare (L-)VHB NTCP cu afinitate mare (16). Acest lucru permite absorbția și fuziunea ulterioară a membranelor virale și celulare.

Bulevirtida (BLV) este o peptidă optimizată derivată dintr-o secvență trunchiată a proteinelor anvelopei VHB. Inhibă infecția hepatocitelor umane (PHH) cu VHB și VHD chiar și în concentrații picomolare (IC50 = 80 pM). În PHH, intrarea virusului este deja complet blocată cu 30 nM, ceea ce corespunde la

aproximativ 10 ori IC90 (IC90 = 3 nM; 16 ng/ml). Studiile farmacocinetice la voluntari sănătoși au arătat concentrații serice peste IC90 timp de aproximativ 14 ore după o singură injecție subcutanată (SC) în bolus de 10 mg BLV (17).

NTCP este exprimat exclusiv pe partea sinusoidală a hepatocitelor (18). Este probabil ca această expresie exclusivă a receptorului să fie principalul determinant al hepatotropismului în VHB și VHD. În consecință, după administrarea sistemică, bulevirtida, se leagă în mod specific de celulele parenchimatoase hepatice, așa cum s-a demonstrat prin studiile in vitro și pe modele animale (șoareci, șobolan, câine, cimpanzeu) care exprimă un omolog competent de legare al NTCP. După legarea de NTCP, BLV persistă la nivelul membranei plasmatice a hepatocitelor cu un timp de înjumătățire excepțional de lung de aproximativ 12-18 ore(19, 20).

Inactivarea funcției receptorului NTCP de către BLV este cel mai probabil un proces ireversibil. În consecință, hepatocitele tratate cu BLV necesită probabil sinteza de novo NTCP și transportul la membrana plasmatică și transformarea/degradarea complexelor NTCP/BLV inactivate pentru a fi receptibile la VHB/VHD. (12, 21, 22).

Constatări din studiile clinice cu BLV

Studiile clinice cu Bulevirtida au demonstrat atât un profil de siguranță favorabil, cât și o activitate antivirală puternică împotriva VHB și VHD. Efectul antiviral asupra încărcăturii virale serice a fost mai pronunțat împotriva VHD decât împotriva VHB. BLV a redus, de asemenea, nivelurile de ALT și de fibroză la pacienții cu ciroză. În concordanță cu mecanismul său de acțiune, BLV se leagă rapid și eficient de NTCP și a dus la o creștere reversibilă a nivelurilor plasmatice ale sărurilor biliare. Până în prezent, nu au fost observate semne de tahifilaxie și nici simptome clinice asociate cu niveluri crescute de săruri biliare serice. Monoterapia cu BLV sau o combinație cu tenofovir disoproxil fumarat timp de până la 24 de săptămâni nu a produs o reducere semnificativă a nivelurilor de HBsAg, dar a produs o reducere marcată a nivelurilor de VHD-ARN seric și hepatic, însoţită de o reducere a hepatocitelor infectate cu VHD. Prin prevenirea intrării de novo a VHD, sunt de așteptat efecte sinergice cu medicamentele care interferează cu proliferarea VHD mediată de diviziunea celulară. Acest mod suplimentar de eliminare a VHD a fost descris recent și s-a demonstrat că IFN-urile suprimă răspândirea mediată de diviziunea celulară a ARN-ului VHD(13)

Din punct de vedere clinic, tratamentul combinat al pacienților cu BLV și Peg-IFNα a arătat efecte sinergice puternice cu negativarea rapidă a ARN-ului VHD, chiar și la pacienții la care nivelul HBsAg nu a scăzut semnificativ. Cu toate acestea, un subgrup de pacienți care au primit 2 mg BLV și Peg-IFNα au realizat, de asemenea, pierderea HBsAg și seroconversia HBsAg.

Așa cum era de așteptat pentru un inhibitor de intrare, terapia fără IFN cu BLV (cu sau fără TDF) a dus la o reducere a ARN VHD cu cinetică de ordin zero. Aceste cinetici sugerează că terapia prelungită BLV

ar putea elimina VHD-ARN. Conform modelelor matematice, peste 50% dintre pacienți ar fi trebuit să elimine virusul după > 2 ani cu doze mari de BLV și chiar mai mult de 90% după 3 ani(10).

Eficacitatea bulevirtidei a fost evaluată în **studiile MYR 202** (fază 2), **MYR 203** (fază 2) şi **MYR 301** (fază 3). Studiul MYR 301 a evaluat suplimentar efectul bulevirtidei asupra QoL al persoanelor cu HCD utilizând dimensiunea EuroQoL-5 (EQ-5D), chestionarul privind calitatea vieţii hepatitei (HQLQ) şi scala de severitate a oboselii (FSS), măsurile PRO. Studiul **MYR 204** (fază 2) în curs de desfăşurare evaluează eficacitatea bulevirtidei în inducerea unui răspuns virologic susţinut (SVR) la 24 de săptămâni după terminarea programată a tratamentului. Deoarece MYR 204 era încă în curs de desfăşurare în timpul evaluării de reglementare a bulevirtidei, aprobarea condiţionată a bulevirtidei în HCD a fost acordată fără rezultatele finale ale studiului MYR 204.

Luate împreună, dovezile din aceste studii demonstrează că tratamentul cu bulevirtidă duce la o proporţie mai mare de persoane ce au răspuns la tratament, cu scădere a ARN VHD, normalizare ALT, şi îmbunătăţirea rigidității hepatice, în comparaţie cu tenofovir disoproxil fumarat (TDF)(23, 24, 25).

Rezumatul principalelor rezultate din studiile clinice cu BLV în HCD este prezentat mai jos:

A) Studii de fază II ale terapiei BLV în combinație cu tenofovir (MYR202) sau Peg-IFNα (MYR203)

• Studiul **MYR 202** a evaluat eficacitatea şi siguranţa bulevirtidei (BLV 2 mg/d, 5 mg/d şi 10 mg/d) în suprimarea replicării VHD la adulţii cu HCD, în combinaţie cu TDF, pentru o durată mai mare de 24 săptămâni, în comparaţie cu TDF singur. Studiul a atins obiectivul principal de răspuns ARN VHD în săptămâna 24, și a fost observat la 53,6% (15/28) dintre participanţii trataţi cu BLV 2 mg + TDF, comparativ cu 3,6% (1/28) dintre participanţii care au primit TDF singur (p<0,0001). Treatment cu BLV 2 mg + TDF a fost asociat cu o proporţie semnificativ statistic mai mare de participanţi ce au realizat un răspuns la tratamentul combinat în săptămâna 24, comparativ cu monoterapia TDF (p = 0.0232; mITT set de analiză) (23, 24).

• Studiul **MYR 203** a investigat eficacitatea şi siguranţa bulevirtidei (2 mg/d, 5 mg/d şi 10 mg/d) ca monoterapie sau în combinaţie cu PEG-IFNα sau TDF, comparativ cu PEG-IFNα la adulţii cu HCD. Răspunsul ARN VHD ajustat (analiză post-hoc) a fost atins la 24 de săptămâni după încetarea tratamentului (Săptămâna 72). La 33,3% (5/15) dintre participanţii trataţi cu BLV 2 mg, comparativ cu participantii care nu au primit PEG-IFNα (p = 0,0421). La sfârşitul perioadei de tratament (Săptămâna 48), 60,0% (9/15) dintre participanţii care au primit BLV 2 mg, comparativ cu 40,0% (6/15) dintre cei cu peg-IFNα ca monoterapie au obţinut un răspuns ARN VHD ajustat (p = 0,4661). Un număr mai mare de participanţi din grupul care a primit BLV 2 mg au realizat un răspuns combinat în săptămâna 72, comparativ cu cei ce au primit peg-IFNα ca monoterapie. Diferenţa nu a fost semnificativă statiatic (p = 0.2241) (23, 24, 25, 26, 27).

B) Studii actuale de fază II și III (MYR204 și MYR301)

Există două studii cu BLV în desfășurare din 2019, care au investigat durata optimă a monoterapiei

cu BLV și asocierea cu IFNα. În studiul extins de fază II **MYR204** (26, 27), 175 de pacienţi au fost trataţi după cum urmează: săptămânal cu 180 ug IFNa timp de 48 de săptămâni; 48 săptămâni cu 2 mg BLV + IFNa și 48 săptămâni cu 2 mg BLV; 48 săptămâni cu 10 mg BLV + IFNa și 48 săptămâni cu 10 mg BLV; 96 săptămâni cu 10 mg BLV. Studiul de fază III MYR301 (28, 29) a evaluat un total de 150 de pacienți cu BLV în monoterapie pe o perioadă de 96 de săptămâni (10 mg BLV) și 144 săptămâni (2 mg și 10 mg BLV). Criteriile de includere ale studiului MYR204 (scor Child-Pugh ≤ 6; trombocite ≥ 90.000/µl) au fost mai stricte decât ale studiului MYR301 (scorul Child-Pugh ≤ 7; trombocitele ≥ 60.000/µl), astfel încât colectivul de pacienți ai MYR301 ar putea include cursuri ceva mai avansate.

• Studiul **MYR 301** a fost conceput pentru a evalua eficacitatea şi siguranţa tratamentului cu bulevirtidă (2 mg/d şi 10 mg/d) la persoanele cu HCD, în comparaţie cu tratamentul întârziat. Rezultatele intermediare sugerează că cei care au primit BLV 2 mg în săptămâna 24 au fost semnificativ mai predispuşi să atingă obiectivul principal al unui răspuns combinat la tratament (definit ca ARN VHD nedetectabil [ARN VHD < limită mai mică de detecţie [LLoD], unde LLoD = 6 UI/ml] sau să scadă în ARN VHD cu >2 log10 UI/ml de la baseline şi ALT normalization [definit ca o valoare ALT în limitele normale]) comparativ cu cei care au primit tratament întârziat cu bulevirtidă (BLV 2 mg: 36,7% [18/49]; BLV întârziat 10 mg: 0% [0/51]; p<0,0001).

Studiile clinice cu BLV au demonstrat atât un profil de siguranță favorabil, cât și o activitate antivirală puternică împotriva HVB și VHD. Efectul antiviral asupra încărcăturii virale serice a fost mai pronunțat împotriva VHD decât împotriva HVB. BLV a redus, de asemenea, nivelurile de ALT și de fibroză la pacienții cu ciroză.

Trebuie remarcat faptul că toate studiile până în prezent au fost efectuate numai la pacienți cu ciroză ușoară sau fără ciroză, fără antecedente de CHC și cu o ALT maximă ≤ 10 LSN, astfel încât nu sunt disponibile date privind efectele cirozei de grad înalt și în curs de CHC.

<u>Precizare DETM</u>

Subliniem faptul că solicitantul a completat documentația de evaluare cu autorizația de studii clinice nr.5607E/19.07.2019 și raportul intermediar al studiului clinic - EudraCT 20190001485-15 cu titlul *"A Multicenter, Open-label, Randomised Phase IIb Clinical Study to Assess Efficacy and Safety of Bulevirtide in Combination with Pegylated Interferon alfa-2a in Patients with Chronic Hepatitis Delta*", protocol MYR 204, versiunea 2.0 din 29.03.2019, care dovedesc desfășurarea acestui studiu clinic pe teritoriul României, al medicamentului evaluat pe indicația depusă.

Studiul se desfășoară în 4 centre din România, respectiv: Institutul de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș" București, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș" București, Fundația „Dr. Victor Babeș" București și Institutul Clinic Fundeni București.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Studiul este în desfășurare în 19 centre din 4 țări (Franța, Moldova, **România** și Rusia). Obiectivul primar al acestui studiu urmărește evaluarea eficacității bulevirtidei administrate subcutanat în doză de 2mg/zi sau 10mg/zi, în combinație cu interferon pegilat alfa-2a (PEG-IFNα) o dată pe săptămână, comparativ cu 10 mg/zi bulevirtidă în monoterapie, la pacienții cu hepatită cronică delta. Obiectivele secundare si exploratorii investighează siguranța, imunogenitatea, influența asupra calității vieții (QoL) precum și testarea rezistenței la bulevirtidă. În acest studiu au fost înrolați un numar total de 175 pacienți.

Raportul intermediar cuprinde datele colectate până în săptămâna 24 (data cut-off: 09 oct 2020). Parametrii analizați prezentați în raport sunt: răspunsul combinat (adică răspunsul ARN-ului VHD și normalizarea ALT), normalizarea ALT, răspunsul ARN-ului VHD (calculat separat ca proporție de pacienți cu ARN VHD nedetectabil și ca proporție a pacienților cu ARN VHD, care scade cu ≥2 log10 UI/ml față de valoarea inițială), alfa-2-macroglobulina, răspunsul HBsAg (scăderea HBsAg cu ≥1 log10 UI/ml față de valoarea inițială), pierderea HBsAg , nivelurile HBsAg și modificările față de valoarea inițială, nivelurile ADN-ului VHB și modificările față de cele inițiale, evolutia clinică hepatică și cele 3 evaluări QoL (EQ-5D, FSS și HQLQ).

Analiza eficacității a arătat faptul că, în săptămâna 24, pacienții tratați cu bulevirtidă administrată în monoterapie au avut cea mai mare proporție de respondenți în răspunsul combinat (50,0%) și normalizarea ALT (64,0%), comparativ cu celelalte brațe de tratament.

Cea mai mică proporție de pacienți cu răspuns combinat sau normalizare ALT în săptămâna 24, a fost observată în monoterapie PEG-IFNα (12,5%). Răspunsul la pacienții care au primit bulevirtidă în combinație PEG-IFNα (brațele B și C) a fost de 30,0% și, respectiv, 24,0%, atât în răspunsul combinat, cât și în normalizarea ALT în săptămâna 24. În general, același model de răspuns a fost observat în cadrul subgrupurilor cirotice și non-cirotice. Niciunul dintre pacienții cirotici tratați cu monoterapie PEG-IFNα (brațul A) nu a obținut nici un răspuns combinat sau normalizarea ALT.

Analiza celor 3 chestionare QoL diferite a arătat că pacienții erau, în general, într-o stare bună de sănătate, atât fizic, cât și psihic, după 24 de săptămâni de tratament. Per total, scorurile QoL din săptămâna 24 au fost comparabile între cele 4 brațe de tratament.

Analiza profilului de siguranță a arătat că reactiile adverse cele mai frecvente au fost raportate de către pacienții tratați cu monoterapie de PEG-IFNα sau combinația PEG-IFNα cu bulevirtidă (brațele A, B și C, 88,0% - 98,0%), comparativ cu bulevirtidă in monoterapie (Brațul D, 66,0%).

4. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

La data de 31 iulie 2020, Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) a aprobat condiționat Hepcludex, un preparat pentru tratamentul adulților coinfectați cu VHD/HVB cu boală hepatică compensată. Aprobarea condiționată a urmat desemnării ca medicament pentru boli rare (medicament orfan). Deoarece Hepcludex a primit autorizație condiționată, compania care comercializează Hepcludex va colecta date privind utilizarea medicamentului într-un registru de pacienți și va furniza rezultatele finale ale studiilor aflate în curs.

În conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European şi al Consiliului, la data de 19.06.2015 produsului *"Lipopeptid sintetic compus din 47-aminoacizi Nmiristoilaţi, derivat din regiunea preS a virusului hepatitic B"* a fost desemnat ca medicament orfan pentru indicaţia: *" Tratamentul infecţiei cu virusul hepatitic delta."*, înregistrată în Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane cu nr. EU/3/15/1500.(26)

La data de 28.06.2021 s-a emis decizia de punere în aplicare a Comisiei C(2021)4916 privind transferul desemnării produsului *"Lipopeptid sintetic compus din 47-aminoacizi Nmiristoilaţi, derivat din regiunea preS a virusului hepatitic B",* ca medicament orfan, deţinută de MYR GmbH, Hessenring 89, Bad Homburg, Hesse, 61348, Deutschland către Gilead Sciences Ireland Unlimited Company, Carrigtohill, Carrigtohill T45 DP77, Co. Cork, Ireland.

Evaluări HTA internaţionale:

Hepcludex a fost evaluat de către ***Comisia de Transparenţă HAS***, iar concluzia exprimată în urma primei evaluări postate pe situl HAS datat 18 decembrie 2020 a fost că beneficiul clinic este:

- **Substanțial** numai în tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitei delta (VHD) la pacienții adulți cu ARN-VHD pozitivi în plasmă (sau ser) cu boală hepatică compensată, în combinație cu o terapie de întreținere împotriva VHB și în caz de eșec, intoleranță sau contraindicație la interferonul alfa PEGilat;
- **Insuficient** pentru a justifica acoperirea finanțării publice în celelalte situații, inclusiv în monoterapie cu bulevirtidă, în special.

Comitetul a considerat că HEPCLUDEX (bulevirtida), în combinație cu terapia de întreținere pentru HVB, oferă o valoare adăugată clinică minoră (CAV IV) pentru tratamentul pacienților infectați cu VHD, pentru care este imposibil să se stabilească un tratament antiviral supresor în regim cu interferon alfa PEGilat, în special în caz de eșec, intoleranță sau contraindicație.

Decizia G-BA din data de 18 februarie 2021 referitor DC Hepcludex indică un beneficiu suplimentar necuantificabil, deoarece baza de date nu permite cuantificarea.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă a declarat pe propria răspundere faptul că medicamentul cu **DC Hepcludex 2 mg pulbere pentru soluție injectabilă**, este compensat într-o țară UE pentru indicația" tratamentul *infecției cronice cu virusul hepatitic delta (VHD) la pacienții adulți cu boală hepatică compensată care au ARN VHD plasmatic (seric) pozitiv"* iar în alte 5 state accesul la medicație se face prin programe *early access*. De asemenea este menționat faptul că în Franța și Marea Britanie procedurile de aprobare a compensării sunt în curs de finalizare în perioada următoare.

Calculul costurilor terapiei

Medicament	Ambalaj	Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj (lei)	Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică (lei)	Cost anual (lei)
HEPCLUDEX 2 mg pulbere pentru soluție injectabilă	**Cutie x 30 flacoane**	**61.476,97**	**2.049,23**	**747.969**

5. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecţiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acţiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	70
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente: *a) autorizaţia de studii clinice şi raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicaţia depusă;*	10
TOTAL PUNCTAJ	**80**

Notă: Solicitantul a depus la dosarul de evaluare copie după autorizaţia de studiu clinic nr. 5607 E/19.07.2019 și print dupa informatiile inscrise in Registrul de studii clinice al Uniunii Europene pentru *„Studiu clinic multicentric, deschis, randomizat de fază 2b pentru a evalua eficacitatea și siguranța Bulevirtidei în combinație cu interferonul alfa-2a pegilat la pacienții cu hepatită cronică Delta„* desfașurat în România, Număr EudraCT: 2019-001485-15 (https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-001485-15/RO), deasemenea dosarul a fost completat cu rapotul intermediar – saptamana 24, al studiului clinic MYR 204

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

6. CONCLUZIE

Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Bulevirtidum** și **DC Hepcludex 2 mg pulbere pentru soluție injectabilă** întrunește punctajul de **includere necondiționată** în *Listă cuprinzând denumirile commune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate. sublista cu nivel de compensare 100%.*

Dat fiind costul ridicat al terapiei cu Hepcludex emitem recomandarea de decontare a testelor pentru depistarea hepatitei D de către companie, precum și încheierea unui protocol cu CNAS pentru pacienții cu hepatită cronică cu virus D, pentru a controla cât mai bine atât răspunsul terapeutic cât și resursele financiare foarte mari necesare tratamentului acestei patologii. În aceeași ordine de idei, este necesară crearea unui registru national pentru pacienții cu hepatită cronică cu virus D, fiind un element foarte important în monitorizarea acestora.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului pentru **DCI Bulevirtidum** și **DC Hepcludex 2 mg pulbere pentru soluție injectabilă** pentru indicatia *”tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitic delta (VHD) la pacienții adulți cu boală hepatică compensată care au ARN VHD plasmatic (seric) pozitiv”.*

Referințe bibliografice:

1. Agency EM. Rezumatul caracteristicilor produsului Hepcludex 2 mg 2022 [Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220621155772/anx_155772_ro.pdf.;

2. Miao Z, Zhang S, Ou X, et al. Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection. J Infect Dis 2020;221:1677-1687.;

3. Grabowski J, Wedemeyer H. Hepatitis delta: immunopathogenesis and clinical challenges. Dig Dis 2010;28:133-8.;

4. Rizzetto M. Canez MG Aricò S. Crivelli O. Trepo C. Bonino F. et al. ”Detectarea prin imunofluorescență a noului sistem antigen-anticorp (delta/anti-delta) asociat cu virusul hepatitei B în ficat și în serul purtătorilor de HBsAg” Intestin. 1977; 18 : 997-1003;

5. Rizzetto M. Hoyer B. Canez MG, Shih JW Purcell RH Gerin JL ”Agent delta: asocierea antigenului delta cu antigenul de suprafață al hepatitei B și ARN în serul cimpanzeilor infectați cu delta”. Proc Natl Acad Sci US A. 1980; 77 : 6124-6128;

6. Hughes SA, Wedemeyer H., Harrison PM, ”Virusul hepatitei delta”.Lancet. 2011; 378 : 73-85;

7. Grabowski J, Wedemeyer H. ”Hepatitis delta: immunopathogenesis and clinical challenges”.Dig Dis. 2010;28(1):133-8. doi: 10.1159/000282076. Epub 2010 May 7.;

8. WHO. Hepatitis D. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d. Accessed iulie 2022.

9. Brancaccio G, Gaeta L, Vitale A, Gaeta GB., „Recent breakthroughs in the treatment of chronic hepatitis Delta„.Infez Med. 2022 Jun 1;30(2):204-210. doi: 10.53854/liim-3002-5. eCollection 2022.;

10 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):254-263. doi: 10.1007/s00103-022-03486-2. Epub 2022 Jan 13.

11. Yan H, Zhong G, Xu G et al (2012) Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. Elife 1:e49. https://doi.org/10.7554/eLife.00049;

12. Ni Y, Lempp FA, Mehrle S et al (2014) Hepatitis B and D viruses exploit sodium taurocholate co-transporting polypeptide for species-specific *entry into hepatocytes. Gastroenterology 146:1070–1083. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.12.024;*

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

13. Zhang Z, Urban S (2021) New insights into VHD persistence: the role of interferon response and implications for upcoming novel therapies. J Hepatol 74:686–699. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.032;

14. Sureau C, Salisse J (2013) A conformational heparan sulfate binding site essential to infectivity overlaps with the conserved hepatitis B virus a-determinant. Hepatology 57:985–994. https://doi.org/10.1002/hep.26125;

15. Schulze A, Gripon P, Urban S (2007) Hepatitis B virus infection initiates with a large surface protein-dependent binding to heparan sulfate proteoglycans. Hepatology 46:1759–1768. https://doi.org/10.1002/hep.21896;

16. Urban S, Bartenschlager R, Kubitz R, Zoulim F (2014) Strategies to inhibit entry of HVB and VHD into hepatocytes. Gastroenterology 147:48–64. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.04.030;

17. Blank A, Markert C, Hohmann N et al (2016) First-in-human application of the novel hepatitis B and hepatitis D virus entry inhibitor myrcludex B. J Hepatol 65:483–489. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.013;

18. Kullak-Ublick GA, Stieger B, Meier PJ (2004) Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease. Gastroenterology 126:322–342. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.06.005;

19. Schieck A, Schulze A, Gähler C et al (2013) Hepatitis B virus hepatotropism is mediated by specific receptor recognition in the liver and not restricted to susceptible hosts. Hepatology 58:43–53. https://doi.org/10.1002/hep.26211;

20. Meier A, Mehrle S, Weiss TS, Mier W, Urban S (2013) Myristoylated PreS1-domain of the hepatitis B virus L-protein mediates specific binding to differentiated hepatocytes. Hepatology 58:31–42. https://doi.org/10.1002/hep.26181;

21.König A, Döring B, Mohr C, Geipel A, Geyer J, Glebe D (2014) Kinetics of the bile acid transporter and hepatitis B virus receptor Na+/taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) in hepatocytes. J Hepatol 61:867–875. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.018;

22. Donkers JM, Zehnder B, van Westen GJP et al (2017) Reduced hepatitis B and D viral entry using clinically applied drugs as novel inhibitors of the bile acid transporter NTCP. Sci Rep 7:15307. https://doi.org/10.1038/s41598-017-15338-0;

23. Hepatera (2016) 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 HVB replication in patients with chronic hepatitis D. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03546621. accesat: 21. iulie. 2022;

24. Wedemeyer H, Bogomolov P, Blank A et al (2018) Final results of a multicenter, open-label phase 2b clinical trial to assess safety and efficacy of myrcludex B in combination with tenofovir in patients with chronic HVB/VHD co-infection. J Hepatol 68(1):S3. https://doi.org/10.1016/S0168-8278(18)30224-1;

25. Hepatera (2016) Myrcludex B in combination with peginterferon alfa-2a versus peginterferon alfa-2a alone in patients with chronic viral hepatitis B with delta-agent. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02888106. accesat: 21. iulie. 2022;

26. Wedemeyer H, Schoneweis K, Bogomolov P, Voronkova N, Chulanov V, Stepanova T (2019) Final results of a multicenter, open-label phase 2 clinical trial (MYR203) to assess safety and efficacy of myrcludex B in combination with PEG-interferon Alpha 2a in patients with chronic HVB/VHD co-infection. J Hepatol 70(1):e81. https://doi.org/10.1016/S0618-8278(19)30141-0;

27. Allweiss L, Volz T, Giersch K et al (2018) Proliferation of primary human hepatocytes and prevention of hepatitis B virus reinfection efficiently deplete nuclear cccDNA in vivo. Gut 67:542–552. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312162;

25. MYR Pharmaceuticals. Interim Clinical Study Report 1 - Week 24: A Muiticenter, Open-label, Randomized Phase 3 Clinical Study to Assess Efficacy and Safety of bulevirtide in Patients with Chronic Flepatitis Delta (MYR 301). March 2021;

26. Gilead Sciences (2019) Phase 2b study of bulevirtide (with peginterferon alfa-2a) in patients with CHD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03852433. accesat: 21. iulie. 2022;

27. Wedemeyer H, Aleman S, Andreone P et al (2021) Bulevirtide monotherapy at low and high doses in patients with chronic hepatitis delta: 24-week interim data of the phase 3 MYR301 study. EASL International Liver Congress, 23–26 June 2021;

28. Gilead Sciences (2019) Phase 3 study of bulevirtide in patients with chronic hepatitis delta. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03852719. accesat: 21. iulie. 2022;

29. Asselah T, Arama SS, Bogomolov P et al (2021) Safety and efficacy of bulevirtide monotherapy and in combination with peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis delta: 24 weeks interim data of MYR204 phase 2b study. EASL International Liver Congress, 23–26 June 2021;

26. Agency EM. Decizia Comisiei C(2015)4319 privind desemnarea produsului "Lipopeptid sintetic compus din 47-aminoacizi Nmiristoilați, derivat din regiunea preS a virusului hepatitic B" ca produs medicamentos orfan, 2015, [Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132202/dec_132202_ro.pdf.

Raport finalizat la data de: 01 .09.2022

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu