

**HEPCLUDEX**  
**VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'**

**Medicinale: HEPCLUDEX (bulevirtide)**

**Indicazione:** HEPCLUDEX® è indicato per il trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite delta (HDV) in pazienti adulti positivi a HDV-RNA plasmatico (o sierico) con malattia epatica compensata.

<b>BISOGNO TERAPEUTICO</b>		
<b>MASSIMO</b>	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
<b>IMPORTANTE</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	X
<b>MODERATO</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	O
<b>SCARSO</b>	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
<b>ASSENTE</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O

**Commento:**

*L'epatite cronica da HDV (Hepatitis Delta virus - virus epatotropo con genoma a RNA "difettivo" che richiede la presenza di virus dell'epatite B quale virus helper) è la forma meno comune di epatite virale, ma la più grave. I pazienti con infezione cronica da HDV, se paragonati a pazienti con monoinfezione da HBV, presentano una più rapida progressione in cirrosi, un aumento significativo del rischio di sviluppare epatocarcinoma, scompenso epatico, di incorrere in trapianto di fegato e di mortalità.*

*HEPCLUDEX® (bulevirtide) è il primo farmaco specificatamente indicato per il trattamento dell'epatite cronica da HDV.*

*Il PEG-IFN $\alpha$ , utilizzato in off-label, rimane l'unica opzione terapeutica disponibile per il trattamento dell'epatite cronica D raccomandata dalle linee guida (EASL 2017) ed è rimborsato dal SSN ai sensi del PT per la prescrizione di Interferoni (ex-Nota 32). Gli analoghi nucleos(t)idici approvati per il trattamento dell'infezione da HBV mostrano effetti antivirali trascurabili sull'HDV poiché non influenzano la replicazione dell'HDV né sopprimono la produzione di HBsAg (Wedemeyer et al.2011) e recenti studi ne hanno dimostrato l'inefficacia anche in aggiunta a PegIFN (Wedemeyer et al.2019).*

*I risultati clinici disponibili sull'utilizzo dell'interferone, tuttavia, dimostrano un'efficacia molto limitata con una risposta virologica sostenuta in circa il 17-47% dei pazienti trattati con PEG-IFN $\alpha$  (J Hepatol 2017;67:370-398). Studi recenti hanno dimostrato, con l'utilizzo di PEG-IFN $\alpha$ , un tasso di negativizzazione di HDV-RNA a 24 settimane pari al 31% dei pazienti trattati per 48 settimane (HIDIT-I) (Wedemeyer et al.2011) e anche una durata del trattamento prolungata di 96 settimane non ha aumentato le percentuali di risposta (23% dei pazienti in HIDIT-II) (Wedemeyer et al.2011). Inoltre, la recidiva, anche tardiva (Wranke A et al. 2020), si verifica con estrema frequenza, potendosi verificare in oltre il 50% dei pazienti trattati con PEG-IFN $\alpha$  (Heidrich et al.2014).*

*Si consideri inoltre che solo ~50% dei pazienti è eleggibile per la terapia con PEG-IFN $\alpha$ , a causa di controindicazioni, intollerabilità o malattia epatica avanzata (Brichler et al.2015) e che gli eventi avversi in*

*corso di terapia con interferone sono frequenti e possono essere gravi, determinando spesso una precoce interruzione del trattamento (Fried 2002).*

*Nei soggetti non trattabili con IFN-alfa (utilizzato off-label per questa indicazione) non esistono terapie mediche per l'epatite da HDV e, nei soggetti con malattia epatica ingravescente, l'unica possibilità terapeutica è rappresentata dal trapianto di fegato.*

*Per tali motivi il bisogno terapeutico viene considerato importante.*

<b>VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO</b>		
<b>MASSIMO</b>	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	O
<b>IMPORTANTE</b>	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
<b>MODERATO</b>	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
<b>SCARSO</b>	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
<b>ASSENTE</b>	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

**Commento:**

*La valutazione dell'efficacia di bulevirtide si basa principalmente sui risultati dello studio MYR301, di cui è stato possibile vedere solo il Clinical Study Report inviato dalla ditta (non essendo disponibile una pubblicazione né l'assessment report dell'EMA). Nello studio MYR301 bulevirtide (BLV) al dosaggio autorizzato di 2 mg ha dimostrato un chiaro beneficio in termini di risposta combinata virologica e biochimica (negativizzazione dell'HDV-RNA o riduzione di almeno 2 log<sub>10</sub> UI/mL rispetto al baseline e normalizzazione delle ALT), endpoint surrogato ritenuto da FDA ragionevolmente predittivo di beneficio clinico. Dopo 48 settimane di trattamento, la percentuale di pazienti che ha raggiunto l'endpoint primario è stata del 45% nel gruppo BLV 2 mg (22/49; IC 95%: da 30,7% a 59,8%) rispetto al 2% del gruppo controllo (1/51; IC 95%: da 0,0% a 10,4%; p<0,0001).*

*La proporzione di soggetti con HDV-RNA undetectable a 48 settimane (key secondary endpoint) era pari a 12.2% (95%CI 4.6-24.8%) nel gruppo di trattamento con BLV 2mg e il tasso di risposta virale nel gruppo BLV 2mg (HDV RNA non rilevabile o declino  $\geq 2$  log<sub>10</sub> IU/mL da basale) è aumentato progressivamente dalla settimana 24 alla settimana 48 (55% vs 71% a 24 e 48 settimane rispettivamente; 95% CI).*

*La proporzione di soggetti con normalizzazione delle ALT (secondary efficacy endpoint) è risultata pari a 51.0% (95%CI 36.-65.6%) nel gruppo BLV 2 mg rispetto all'11.8% (4.4-23.9%) del gruppo di controllo.*

*È stato inoltre dimostrato un miglioramento significativo della stiffness epatica dal baseline alla*

<p>settimana 48: nei gruppi di trattamento attivo si è osservato un miglioramento in termini di stiffness epatica a 48 settimane, pari a -3.08 kPa (95%CI -4.70; -1.46; P=0.001) nel gruppo BLV 2 mg rispetto a 0.88kPa (-80; 2.56) nel gruppo di controllo.</p> <p>Sebbene nel complesso i dati a 48 settimane dello studio MYR301, valutati dal Clinical Study Report presentato dalla ditta, consentano di superare alcune delle criticità emerse dagli studi autorizzativi di fase II, rimangono alcuni aspetti ancora non completamente chiariti (quali in particolare la durata ottimale di trattamento e la risposta clinica nel lungo periodo e dopo eventuale interruzione del farmaco).</p> <p>Per tali motivi il valore terapeutico aggiunto viene considerato moderato.</p>		
<p><b>QUALITA' DELLE PROVE</b> (Vedi tabella allegata GRADEpro: <a href="https://gradepro.org/">https://gradepro.org/</a> )</p>		
<b>ALTA</b>		<input type="radio"/>
<b>MODERATA</b>		<input checked="" type="radio"/>
<b>BASSA</b>		<input type="radio"/>
<b>MOLTO BASSA</b>		<input type="radio"/>
<p><b>Commento:</b> I due studi MYR202 e MYR203, pur essendo i main studies per il rilascio dell'autorizzazione condizionata, sono stati considerati come "exploratory" da parte del CHMP e non vengono considerati ai fini del riconoscimento dell'innovatività a fronte della disponibilità dei dati più maturi derivanti dallo studio MYR301 (sebbene questi ultimi siano disponibili solo sotto forma di Clinical Study Report). I dati di efficacia e sicurezza considerati per la valutazione dell'innovatività derivano pertanto dallo studio MYR301, studio di fase III ongoing, randomizzato, open-label, multicentrico che ha l'obiettivo di confrontare l'efficacia e la sicurezza di un trattamento con bulevirtide (BLV 2 mg o 10 mg sc QD) rispetto al trattamento delayed (48 settimane di osservazione seguite da BLV 10 mg QD dopo 48 settimane) per la terapia dell'infezione cronica da HDV in soggetti con o senza cirrosi. Si riconosce quale unico down-grading la mancanza di cecità.</p> <p>La qualità delle prove viene considerata moderata.</p>		
<p><b>GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'</b></p>		
<p><b>Riconoscimento dell'innovatività:</b> In considerazione di un bisogno terapeutico importante, di un valore terapeutico aggiunto moderato e di una qualità delle prove moderata, al farmaco viene riconosciuta l'innovatività condizionata.</p>		

**Domanda:** BULEVIRTIDE 2 mg rispetto a nessun trattamento per il trattamento dell'epatite cronica HDV

**Setting:** Pazienti adulti positivi a HDV-RNA plasmatico (o sierico) con malattia epatica compensata

**Bibliografia:** MYR301 *Clinical Study Report (data on file)*. Wedemeyer H, et al. EASL International Liver Congress 2022, London, June 22-26, 2022. Abstract GS006

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto	Certo	Importanza
No degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	BULEVIRTIDE 2 mg	nessun trattamento	Differenza di proporzioni (95% CI)		

**Risposta combinata (Endpoint primario) (follow up: 48 settimane; valutato con: %)**

1	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	22/49 (44.9%)	1/51 (2.0%)	42.9 (27.0-58.5)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
---	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	---------------	-------------	------------------	------------------	---------

**Undetectable HDV-RNA (follow up: 48 settimane; valutato con: %)**

1	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	6/49 (12.2%)	0/-	non stimabile	⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	--------------	-----	---------------	------------------	------------

**Normalizzazione delle ALT (follow up: 48 settimane; valutato con: %)**

1	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	25/49 (51.0%)	6/51 (11.8%)	39.3 (19.9-55.8)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
---	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	---------------	--------------	------------------	------------------	---------

**Risposta virologica (riduzione di HDV-RNA  $\geq 2$  log<sub>10</sub> UI/ml rispetto al basale o Undetectable) (follow up: 48 settimane; valutato con: %)**

1	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	35/49 (71.4%)	2/51 (3.9%)	67.5 (51.9-80.2)	⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	---------------	-------------	------------------	------------------	------------

**Modifiche della stiffness epatica rispetto al basale (follow up: 48 settimane; valutato con: Mean LS)**

1	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	0.88 (-0.80; 2.56)	-3.08 (-4.70; -1.46)	Differenza in LS Mean -3.96 (-6.28; -1.64)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
---	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	--------------------	----------------------	---	------------------	---------

a. Mancanza di cecità