



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Hepcludex (bulewirtyd) we wskazaniu:

**przewlekłe wirusowe
zapalenie wątroby typu D (HDV)**

Opracowanie analityczne **oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego**
008/2020

Data ukończenia: 19.02.2021

Wykaz wybranych skrótów

AASLD	Amerykańskie Stowarzyszenie Badań nad Chorobami Wątroby (ang. <i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>)
ALT, AIAT	Aminotransferaza alaninowa
AMMI	<i>Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada</i>
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
AST, AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
CASL	<i>Canadian Association for the Study of the Liver</i>
CHD	Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby D (ang. <i>chronic hepatitis D</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i>)
EASL	Europejskie Towarzystwo Badań nad Wątrobą (ang. <i>European Association for the Study of the Liver</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Raport EMA (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EU	Unia Europejska (ang. <i>European Union</i>)
EUR	Euro – nazwa waluty wprowadzonej w większości państw Unii Europejskiej
GBD	Globalne obciążenie chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i>)
GGN	Górna granica normy (ang. <i>Upper Limit of Normal</i>)
HCC	Rak wątrobowokomórkowy (ang. <i>hepatocellular carcinoma</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <i>ICD-10-CM International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , wykorzystywana przez NFZ
ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IFN	Interferon
KE	Komisja Europejska
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
LY	Lata życia (ang. <i>Life Years</i>)
LYG	Zaoszczędzone lata życia (ang. <i>Life Years Gained</i>)
mITT	<i>modified intention-to-treat</i>
MXB	Myrcludex B (bulewirtyd)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Analogi nukleozydów/nukleotydów (ang. <i>nucleoside analogues, nucleotide analogues</i>)
NBP	Narodowy Bank Polski
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	<i>National Health Service</i>

NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OR	iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i>)
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. <i>polymerase chain reaction</i>)
PEG-IFNα	Pegylowany interferon alfa-2a
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLN	Złoty – podstawowa jednostka monetarna w Polsce
PWZW B	Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B
QALY	Lata życia skorygowane jakością (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
QALYG	Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i>)
RCT	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>Relative Risk</i>)
TDF	Tenofowir
TEAE	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>Treatment Emergent Adverse Events</i>)
UE	Unia Europejska
ULN	Górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
UN	Niezaspokojona potrzeba zdrowotna (ang. <i>unmet need</i>)
USD	Dolar amerykański
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WZW	Wirusowe zapalenie wątroby
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
YLL	Utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	4
1. Kluczowe informacje/podsumowanie	6
2. Przedmiot analizy	11
3. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	12
3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego	13
3.1.1. Informacje ogólne	13
3.1.2. Kryteria populacji docelowej.....	13
3.1.3. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)	14
3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	16
3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT.....	19
3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	19
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych wymienionych w obwieszczeniu MZ.....	19
3.4.2. Dostępność opcji terapeutycznych nieuwzględnionych w obwieszczeniu MZ	19
3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	20
4. Wielkość populacji docelowej	21
4.1. Szacowanie wielkości populacji	21
4.2. Podsumowanie szacowania populacji	21
5. Jakość dowodów naukowych.....	22
5.1. Opis badań rejestracyjnych leku	22
5.1.1. Opis komparatora	28
5.1.2. Punkty końcowe:	30
5.1.3. Ocena jakości badania	31
5.1.4. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	33
5.1.5. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	34
5.2. Podsumowanie jakości materiału dowodowego	34
6. Ocena siły interwencji.....	35
6.1. Ocena skuteczności klinicznej	35
6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania.....	39
6.3. Podsumowanie siły interwencji	40
7. Ocena farmakoekonomiczna	41
7.1. Dane wejściowe do modelu i założenia	41
7.1.1. Analiza kliniczna	41
7.1.2. Analiza ekonomiczna.....	41
7.2. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora	41
7.3. Wyniki modelu farmakoekonomicznego	43
7.3.1. Analiza kliniczna	43

7.3.2.	Analiza ekonomiczna.....	43
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA	43
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	44
7.6.	Dyskusja analiz farmakoekonomicznych	45
8.	Ocena niepewności wnioskowania	46
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego.....	46
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)	46
8.3.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego.....	46
8.4.	Niepewność związana z modelowaniem	46
8.5.	Niepewność dodatkowych danych.....	46
9.	Wnioski	47
9.1.	Jakość materiału dowodowego.....	47
9.2.	Siła interwencji	47
9.3.	Analiza farmakoekonomiczna	47
9.4.	Niepewność wnioskowania	48
10.	Piśmiennictwo	49
11.	Załączniki	51
11.1.	Fragmety raportu EPAR.....	51
11.2.	Cennik technologii lekowych.....	52
11.3.	Strategie wyszukiwania analiz farmakoekonomicznych	53
11.4.	Diagram selekcji analiz farmakoekonomicznych	53
11.5.	Założenia do określenia populacji docelowej oraz wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych.	53

1. Kluczowe informacje/podsumowanie

1. CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

- Hepcludex (substancja czynna: bulewirtyd) jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu D (HDV) u dorosłych pacjentów z pozytywnym wynikiem badania na obecność RNA HDV w osoczu (lub surowicy) i wyrównaną chorobą wątroby.
- Hepcludex należy do grupy: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnoustrojowego, inne leki przeciwwirusowe (kod ATC: J05AX28).
- Wirusowe zapalenie wątroby typu D wywołane zakażeniem wirusem HDV jest zaliczane do chorób rzadkich i Hepcludex został uznany za „lek sierocy” w dniu 19 czerwca 2015 r.¹
- Zalecana dawka Hepcludexu to 2 mg raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem nukleozydu/nukleotydu stosowanym w leczeniu zakażenia podstawowego wirusem HBV. Nie jest znany optymalny czas trwania leczenia. Terapię należy kontynuować dopóki przynosi korzyści kliniczne. Przerwanie leczenia należy rozważyć w przypadku uzyskania długotrwałej (6-miesięcznej) serokonwersji HBsAg lub utraty odpowiedzi wirusologicznej i biochemicznej.²

2. OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

- Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B z wirusem delta (kod ICD-10: B18.0) występuje tylko u osób zakażonych wirusem HBV. Wirus HDV do replikacji potrzebuje współistnienia zakażenia HBV. Przewlekłe WZW jest chorobą wątroby charakteryzującą się zmianami martwiczo-zapalnymi. Przewlekłe zakażenie HBV/HDV wiąże się ze zwiększonym ryzykiem marskości wątroby, dekompensacji czynności wątroby i raka wątrobowokomórkowego.^{3,4,5,6}
- Szacuje się, że na całym świecie około 5% nosicieli przewlekłego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) jest jednocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu delta (HDV).⁷
- Ze względu na brak danych dla przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu D, przedstawiono dane dla przewlekłego WZW B. Zgodnie z raportem dot. globalnego obciążenia chorobami (ang. Global Burden of Disease, GBD) w 2019 r. wagi niesprawności dla przewlekłego WZW B i różnych typów przewlekłych chorób wątroby związanych z WZW B wynoszą od 0,0 dla przewlekłego WZW typu B bez marskości do 0,3 dla niewyrównanej, przebiegającej z ciężką niedokrwistością marskości wywołanej WZW typu B.
- Współczynnik YLLs na 100 tys. wynosi 123,37 i 140,43 odpowiednio dla marskości wątroby i innych przewlekłych chorób wątroby spowodowanych WZW typu B oraz dla całkowitego obciążenia związanego z WZW typu B.
- Choroba wątroby związana z HDV ma bardziej postępujący przebieg niż przewlekłe zapalenie wątroby typu B. Przewlekłe współzakażenie wiąże się z szybszym postępowaniem w zwłóknienie i marskość wątroby, wcześniejszym początkiem powikłań wątrobowych, większym prawdopodobieństwem wystąpienia raka wątrobowokomórkowego (HCC) i przeszczepienia wątroby. Przewlekła infekcja HDV jest powodem marskości i raka z rocznymi wskaźnikami odpowiednio 4% i 2,7%.⁸
- Celem leczenia przeciwwirusowego w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu D jest eliminacja wirusów HDV i HBV oraz zapobieganie następstwom choroby, które mogą wymagać przeszczepienia wątroby lub prowadzą do śmierci. WHO wskazuje, że leczenie przewlekłego WZW typu D jest obecnie niezadowolające.⁹

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hepcludex> [data dostępu: 21.12.2020]

² ChPL Hepcludex https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hepcludex-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 21.12.2020]

³ Juszczyk J, Przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby typu B i C, Nowa Medycyna 10/1999, <http://www.czytelniamedyczna.pl/1418,przewlekle-wirusowe-zapalenia-wtroby-typu-b-i-c.html> [data dostępu: 20.01.2021]

⁴ <https://www.mp.pl/pacjent/gastrologia/choroby/watroba/50953.przewlekle-wirusowe-zapalenia-watroby>

⁵ Klamann J, Smiatacz T, Diagnostyka wirusowych zapaleń wątroby w praktyce lekarza pierwszego kontaktu, Forum Medycyny Rodzinnej 2016, tom 10, nr 2, 66–72, https://journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej/article/view/47679/37346 [data dostępu: 18.01.2021]

⁶ Alves C et al., Hepatitis Delta Virus: A Peculiar Virus, Advances in Virology, Volume 2013, Article ID 560105, 11 pages

⁷ Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, Giorgi E, Kyomuhangi I, de Martel C, Hutin Y, Geretti AM (2020). The global prevalence of hepatitis D virus infection: systematic review and meta-analysis. J Hepatol. Published online 23 April 2020

⁸ EMA, Assessment report, Hepcludex, 28 May 2020

⁹ Farci P, Niro GA. Current and future management of chronic hepatitis D. Gastroenterol Hepatol 2018;14(6):342–51.

- Zgodnie z informacjami z EPAR, w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu D stosuje się PEG-IFN α , jednakże interferon ma ograniczoną skuteczność, do terapii kwalifikuje się ok. połowa pacjentów (m.in. z powodu przeciwwskazań, nietolerancji), a zdarzenia niepożądane występują często. W przypadkach replikacji DNA HBV, należy rozważyć terapię analogami nukleozydów/-tydów, ale te nie wpływają na replikację HDV ani nie hamują produkcji HBsAg. EPAR wskazuje, że przewlekłe WZW typu D jest niezaspokojoną potrzebą zdrowotną.¹⁰
- Aktualne wytyczne wskazują, że dla osób z podwyższonym poziomem HDV-RNA i podwyższoną aktywnością ALT zalecaną terapią jest pegylowany interferon alfa (PegIFN α). Zgodnie z EASL powinien być stosowany przez co najmniej 48 tygodni, niezależnie od odpowiedzi na leczenie, a AASLD wskazuje na terapię trwającą 12 miesięcy. Ogólny wskaźnik trwałej odpowiedzi wirusologicznej jest niski (ok. 25-40%), jednak stosowanie pegylowanego interferonu alfa wiąże się z mniejszym prawdopodobieństwem progresji choroby. U pacjentów współzakażonych HDV-HBV z trwającą replikacją DNA HBV, należy rozważyć terapię analogami nukleotydu/nukleozydu (NA) [entekawiru, dizoproksyl tenofowiru (TDF) lub alafenamid tenofowiru (TAF)]. (EASL 2017, AASLD 2018, CASL/AMMI 2018)^{11,12,13}

Ze względu na fakt, że wytyczne pochodzą z 2017 i 2018 r. (nie odnaleziono bardziej aktualnych), nie zawierają informacji na temat bulewirydu jako potencjalnej opcji terapeutycznej dla przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu D, ponieważ substancja została zarejestrowana przez EMA w lipcu 2020 r.

- Jako komparator uwzględniony może zostać pegylowany interferon alfa ze względu na silniejszą siłę dowodów naukowych (został on wykorzystany jako komparator w badaniu rejestracyjnym MYR203). W przypadku pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia PEG-IFN- α opcją terapeutyczną jest tenofowir (w badaniu rejestracyjnym MYR202 włączano pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednie leczenie interferonem bądź u których takie leczenie było przeciwwskazane (w tym nietolerancja interferonu w wywiadzie) a ramię kontrolne stanowiła terapia tenofowirem.
- Produkt leczniczy Hepcludex, ani wskazanie przewlekłe zapalenie wątroby typu D, nie były dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.
- Aktualnie w Polsce nie są refundowane technologie we wskazaniu przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu D. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. finansowane są leki stosowane w przewlekłym zapaleniu wątroby typu B w ramach programu lekowego B.1 Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1): tenofowir, peginterferon alfa, lamiwudyna, entekawir, adefowir.

3. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

- Szacowana populacja wynosi: 17 500 osób.
- Średni czas trwania terapii nie jest znany, ale ze względu na przewlekły charakter jednostki chorobowej można przyjąć, że leczenie może być wieloletnie, co może wpływać na kumulację pacjentów w kolejnych latach.
- Szacowana wielkość populacji w wariacie minimalnym wynosi 400 osób leczonych rocznie. W wariacie maksymalnym w pierwszym roku oszacowano 1 750 osób, w drugim: 5 250 osób, w okresie stabilnym: 8 750 osób.

4. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

- Zidentyfikowano dwa główne badania rejestracyjne: MYR202 i MYR203. Oba były badaniami II fazy, randomizowanymi, otwartymi (open-label), wieloośrodkowymi, z grupą kontrolną. Przyjęte punkty końcowe były punktami zastępczymi. Nie oceniano punktów odnoszących się do śmiertelności, jakości życia i wyleczenia. Badanie MYR202 trwało 48 tyg. przy czym bulewiryd (MXB) był przyjmowany przez pierwsze 24 tyg., a komparator – tenofowir – przyjmowano przez cały okres trwania badania. W badaniu MYR203 za komparator przyjęto peginterferon alfa. Długość terapii wynosiła 48 tyg. i po jej zakończeniu pacjenci byli obserwowani przez kolejne 24 tyg.

¹⁰ EMA, Assessment report, Hepcludex, 28 May 2020

¹¹ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d> [data dostępu: 21.12.2020]

¹² EMA, Assessment report, Hepcludex, 28 May 2020

¹³ Deterding K, Wedemeyer H, Beyond Pegylated Interferon-Alpha: New Treatments for Hepatitis Delta. AIDS Rev. 2019;21(3):126-134. Abstract. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31532397/>

MYR202: Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności - brak punktów końcowych odnoszących się do śmiertelności;
- Jakości życia - brak punktów końcowych odnoszących się do jakości życia;
- Wyleczenia - brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia;
- Surogatowych punktów końcowych (wybrane):
 - Negatywizacja (ang. negatvation) HDV RNA lub zmniejszenie HDV RNA o $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml od wartości początkowej do 24 tygodnia,
 - Łączna odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako odpowiedź HDV RNA (znielowanie HDV RNA lub zmniejszenie o $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml) i prawidłowa aktywność ALT w 24. i 48. tygodniu leczenia (analiza w 48. tygodniu dodana do SAP),
 - Zmiany wartości ALT w 24. i 48. tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowych.

MYR203: Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności - brak punktów końcowych odnoszących się do śmiertelności;
- Jakości życia - brak punktów końcowych odnoszących się do jakości życia;
- Wyleczenia - brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia;
- Surogatowych punktów końcowych (wybrane):
 - Wystąpienie ujemnego wyniku reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) HDV RNA (negatywizacja HDV RNA) w 72. tygodniu (koniec okresu obserwacji);
 - Ujemny wynik PCR HDV RNA (negatywizacja HDV RNA) w 24. i 48. Tygodniu.
 - Normalizacja ALT w 24., 48. i 72. tygodniu.
 - Łączna odpowiedź na leczenie (negatywny wynik PCR HDV RNA i normalizacja ALT) w tygodniach 24, 48 i 72.

W badaniu MYR202 istotność statystyczną wykazano w zakresie następujących punktów końcowych:

- proporcja pacjentów z niewykrywalnym RNA HDV lub zmniejszeniem o $\geq 2 \log_{10}$ w tygodniu 24. W porównaniu z punktem początkowym,

W badaniu MYR203 wyniki istotne statycznie uzyskano dla:

- grup terapii skojarzonej MXB 2 mg lub MXB 5 mg z PEG-IFN w zakresie ujemnego wyniku reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) HDV RNA (negatywizacja HDV RNA) w 24. i 48. tygodniu,
 - grupy terapii skojarzonej MXB 2 mg z PEG-IFN w zakresie ujemnego wyniku reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) HDV RNA (negatywizacja HDV RNA) w 72. tygodniu obserwacji,
 - grupy z monoterapią MXB 2 mg w zakresie normalizacji ALT w 24. tygodniu obserwacji,
 - grupy terapii skojarzonej MXB 2 mg + PEG-IFN w zakresie łącznej odpowiedzi na leczenie (tj. negatywny wynik PCR HDV RNA i normalizacja ALT) 72. tygodniu obserwacji.
- Zbyt mała próba badanych do oceny bezpieczeństwa, zwłaszcza do określenia rzadkich zdarzeń niepożądanych. Zbyt krótki czas obserwacji aby móc określić zdarzenia niepożądane występujące w długim okresie czasowym.

5. OCENA SIŁY INTERWENCJI

- W badaniu MYR202, po 24 tyg. terapii u 53,6% pacjentów z grupy A (MXB 2 mg + TDF) uzyskano odpowiedź w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego (tj. pacjenci z niewykrywalnym RNA HDV lub zmniejszenie o $\geq 2 \log_{10}$ w tygodniu 24. w porównaniu z punktem początkowym) względem grupy kontrolnej (monoterapia TDF). Wykazano istotność statystyczną dla różnicy w proporcjach pacjentów z odpowiedzią ($p < 0,001$). W 48 tyg. obserwacji, czyli 24 tyg. po zakończeniu przyjmowania bulewirtydu, poziom HDV RNA wzrósł do wartości zbliżonych sprzed rozpoczęcia badania.
- W badaniu MYR203, ujemny wynik PCR na obecność HDV RNA uzyskano u 60% pacjentów leczonych MXB 2 mg + PEG-IFN w 24 tyg. terapii ($p < 0,05$). W tej samej grupie, po 48 tyg. terapii, ujemny wynik

otrzymano u 80% ($p < 0,05$), a po 72 tyg. (czyli 24 tyg. po zakończeniu przyjmowania terapii) – u 53,3% pacjentów ($p < 0,05$). W przypadku pozostałych wyników, nie uzyskano istotności statystycznej.

- Badania rejestracyjne nie dostarczają dowodów na poprawę przeżycia, jakości życia, czy innych klinicznie istotnych punktów końcowych. Badania wykazały, że bulewirzyd nie wywołuje trwałej odpowiedzi wirusologicznej po zakończonym leczeniu, w związku z czym terapia powinna mieć charakter ciągła. Nie jest znany optymalny czas trwania leczenia i należy je kontynuować dopóki przynosi korzyści kliniczne. Aby zapobiec powikłaniom stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia (marskość wątroby, HCC) wymagana byłaby nieprzerwana, wieloletnia terapia. W tym czasie musiałaby się stale utrzymywać skuteczność leczenia, nie mogłyby pojawiać się istotne objawy niepożądane i pacjent musiałby akceptować niedogodności związane z terapią. Korzyści kliniczne dokumentowane w badaniach nie dotyczą istotnych punktów końcowych.
- W obu badaniach, łącznie pięciu pacjentów doświadczyło 9 ciężkich AE. W badaniu MYR202 3 pacjentów przerwał leczenie: 1 pacjent otrzymujący dawkę 5 mg przerwał leczenie po 16 tygodniach leczenia; 1 pacjent otrzymujący dawkę 5 mg przerwał leczenie po 20 tygodniach leczenia; 1 pacjent otrzymujący dawkę 10 mg przerwał leczenie po 20 tygodniach leczenia. W badaniu MYR203 1 pacjent otrzymujący dawkę 2 mg przerwał leczenie po 24 tygodniach. W żadnym z prowadzonych ani trwających badań nie odnotowano zgonów.¹⁴

6. OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

- Roczny koszt monoterapii lekiem Hepcludex oszacowano na [redacted] co [redacted]. Koszty rocznej terapii lekiem Hepcludex w skojarzeniu z tenofowirem (AN) wahają się od [redacted] do [redacted].
- Różnica pomiędzy kosztami rocznej terapii komparatorami, a kosztami rocznej terapii lekiem w monoterapii lub skojarzeniu przedstawiono w Tabeli 1. Wszystkie przyjęte warianty [redacted] (od [redacted] do [redacted]), wskazując, że oceniana interwencja [redacted].

Tabela 1. Różnica pomiędzy kosztami rocznej terapii Hepcludexem w monoterapii lub w skojarzeniu, a kosztami rocznej terapii komparatorów [PLN] w różnych wariantach

Interwencja		Koszt roczny
Monoterapia vs Komparator I - wariant przy kosztach minimalnych komparatora:		
[1] Tenofowir (wariant kosztów minimalnych)	koszt tenofowiru – wariant kosztów minimalnych	[redacted]
[2] Monoterapia Hepcludexem	koszt Hepcludexu	[redacted]
Różnica kosztów [1]-[2]		[redacted]
Monoterapia vs Komparator I - wariant przy kosztach maksymalnych komparatora:		
[3] Tenofowir (wariant kosztów maksymalnych)	koszt tenofowiru – wariant kosztów maksymalnych	[redacted]
[2] Monoterapia Hepcludexem	koszt Hepcludexu	[redacted]
Różnica kosztów [3]-[2]		[redacted]
Monoterapia vs Komparator II:		
[4] Peginterferon alfa	koszt peginterferonu alfa	[redacted]
[2] Monoterapia Hepcludexem	koszt Hepcludexu	[redacted]
Różnica kosztów [4]-[2]		[redacted]
Terapia skojarzona vs Komparator I - wariant przy kosztach minimalnych komparatora:		
[1] Tenofowir (wariant kosztów minimalnych)	koszt tenofowiru – wariant kosztów minimalnych	[redacted]
[5] Terapia skojarzona Hepcludex + tenofowir (wariant kosztów minimalnych)	koszt Hepcludexu	[redacted]
	koszt tenofowiru – wariant kosztów minimalnych	[redacted]
	suma kosztów	[redacted]
Różnica kosztów [1]-[5]		[redacted]

¹⁴ EMA, Assessment report, Hepcludex, 28 May 2020

¹⁵ Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 opublikowane w dniu 30 października 2020 r. w Monitorze Polskim (M.P. z 2020 r., poz. 1009), zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 w Polsce określona została na kwotę 51 838 zł, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł), do czasu ogłoszenia kolejnego obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w przedmiotowym zakresie.

Interwencja		Koszt roczny
Terapia skojarzona vs Komparator I - wariant przy kosztach maksymalnych komparatora:		
[3] Tenofovir (wariant kosztów maksymalnych)	koszt tenofoviru – wariant kosztów maksymalnych	
[6] Terapia skojarzona Hepcludex + tenofovir (wariant kosztów maksymalnych)	koszt Hepcludexu	
	koszt tenofoviru – wariant kosztów maksymalnych	
	suma kosztów	
Różnica kosztów [3]-[6]		
Terapia skojarzona vs Komparator II - wariant przy kosztach minimalnych terapii skojarzonej:		
[4] Peginterferon alfa	koszt peginterferonu alfa	
[5] Terapia skojarzona Hepcludex + tenofovir (wariant kosztów minimalnych)	koszt Hepcludexu	
	koszt tenofoviru – wariant kosztów minimalnych	
	suma kosztów	
Różnica kosztów [4]-[5]		
Terapia skojarzona vs Komparator II - wariant przy kosztach maksymalnych terapii skojarzonej:		
[4] Peginterferon alfa	koszt peginterferonu alfa	
[6] Terapia skojarzona Hepcludex + tenofovir (wariant kosztów maksymalnych)	koszt Hepcludexu	
	koszt tenofoviru – wariant kosztów maksymalnych	
	suma kosztów	
Różnica kosztów [4]-[6]		

Źródło: opracowanie własne na podstawie:

[Redacted text block]

Kurs walut na dzień 19.01.2021 r.: 1 EUR = 4,5342 PLN

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badań rejestracyjnych, odstąpiono od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Biorąc pod uwagę: brak dowodów na trwałe utrzymywanie się efektu zdrowotnego, a co z tym jest związane – konieczność przewlekłego stosowania kuracji, występowanie działań niepożądanych, [Redacted text block].

Przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych, w wyniku którego nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla Hepcludexu.

Rekomendacje refundacyjne:

- We Francji rekomenduje się refundację w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu D (HDV) u dorosłych pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby z dodatnim wynikiem testu na obecność HDV RNA w osoczu (lub surowicy), w połączeniu z podstawowym leczeniem przeciw HBV oraz w przypadku niepowodzenia, nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania pegylowanego interferonu alfa. W innych sytuacjach, w szczególności w monoterapii bulewirtydem, nie zaleca się refundacji.
- W Niemczech trwa proces weryfikacji.

7. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

- Punkty końcowe nie odnosiły się bezpośrednio do przeżycia. Nie wykazano poprawy jakości życia.
- Czas badania stosunkowo krótki.
- Niepewność w zakresie oszacowania wielkość populacji.

2. Przedmiot analizy

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	HEPCLUDEX, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2 mg, Opakowanie zawiera 30 fiolek
Substancja czynna	Bulewirtyd
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Hepcludex jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu D (HDV) u dorosłych pacjentów z pozytywnym wynikiem badania na obecność RNA HDV w osoczu (lub surowicy) i wyrównaną chorobą wątroby.
Pozostałe zarejestrowane wskazania	-
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem: zebranie danych z uczestnictwa w rejestrze MYR-HDV: <ul style="list-style-type: none">• MYR204 — Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne fazy IIb oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bulewirtydu w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa-2a u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu D (termin: 28 lutego 2023 r.);• MYR301 — Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bulewirtydu u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu D (termin: 28 lutego 2025 r.)
Dawkowanie	Bulewirtyd należy podawać w dawce 2 mg raz na dobę (co 24 h \pm 4 h) we wstrzyknięciu podskórnym w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem nukleozydu/nukleotydu stosowanym w leczeniu zakażenia podstawowego wirusem HBV.
Droga podania	Podskórnie
Mechanizm działania	Bulewirtyd blokuje wnikanie wirusów HBV i HDV do hepatocytów przez przyłączenie się do NTCP — transportera soli kwasów żółciowych w komórkach wątroby pełniącego funkcję receptora wejścia dla HBV/HDV — i jego inaktywację.
Grupa ATC	J05AX28 – leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnoustrojowego, inne leki przeciwwirusowe.
Status leku sierociego	19 czerwca 2015.
Data dopuszczenia do obrotu	31.07.2020 r.; EU/1/20/1446/001
Podmiot odpowiedzialny	MYR GmbH Hessenring 89, 61348 Bad Homburg, Niemcy

Źródło: ChPL Hepcludex https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hepcludex-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 21.12.2020]

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hepcludex#authorisation-details-section> [data dostępu: 21.12.2020]

3. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Wg EMA Assessment report¹⁶, Przewlekłe zakażenie HBV/HDV wiąże się ze zwiększonym ryzykiem marskości wątroby, dekompensacji czynności wątroby i raka wątrobowokomórkowego. Choroba wątroby związana z HDV ma bardziej postępujący przebieg niż przewlekłe zapalenie wątroby typu B. Może prowadzić do marskości wątroby w ciągu 2 lat u 10–15% pacjentów, wiąże się z szybszym postępowaniem zwłóknienia i marskości wątroby, wcześniejszym początkiem powikłań wątrobowych i prawdopodobieństwem przeszczepienia wątroby. Marskość wątroby i rak wątroby występują średnio wcześniej w przypadku współzakażenia HBV/HDV. HDV powoduje około 18% przypadków marskości wątroby i 20% raka wątrobowokomórkowego związanych z zapaleniem wątroby typu B.¹⁷

Przed zarejestrowaniem leku Hepcludex, nie było na rynku leku zarejestrowanego do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu D. Wg EMA Assessment report, w oparciu o ograniczone dane stosuje się PEG-IFNα, który pozostaje jedyną dostępną opcją terapeutyczną zalecaną przez wytyczne dotyczące leczenia. U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu D, u których zachodzi replikacja DNA HBV, należy rozważyć terapię analogami nukleozydów/-tydów (NA). NA zatwierdzone do leczenia zakażenia HBV wykazują znikomy wpływ przeciwwirusowy na HDV, ponieważ nie wpływają one na replikację HDV ani nie hamują produkcji HBsAg.¹⁸

Wyniki badań klinicznych wskazują ograniczoną skuteczność interferonu, do terapii PEG-IFNα kwalifikuje się ok. połowa pacjentów (m.in. z powodu przeciwwskazań, nietolerancji), odpowiedź uzyskuje się u 25% pacjentów, u 50% następuje nawrót choroby. zdarzenia niepożądane podczas terapii interferonem są częste i mogą być ciężkie (działania niepożądane powodują 10-14% przedwczesnych wycofań z terapii). Z tych powodów terapia interferonem jest pomocna u ok. 10% pacjentów, a stosunek korzyści do ryzyka w przypadku przewlekłego zakażenia wirusem HDV nie jest ustalony.¹⁹

Pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu D mają niezaspokojone potrzeby zdrowotne.²⁰

Fragmenty EPAR (European public assessment report) Hepcludex z zakresu choroby w Załączniku 11.1.

¹⁶ EMA, Assessment report, Hepcludex, 28 May 2020

¹⁷ Stockdale A, et al, The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis, J. Hepatol. 2020, 73, 523–532, <https://www.journal-of-hepatology.eu/action/showPdf?pii=S0168-8278%2820%2930220-8> [data dostępu: 18.01.2021]

¹⁸ EMA, Assessment report, Hepcludex, 28 May 2020

¹⁹ Ibidem

²⁰ Ibidem

3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1. Informacje ogólne

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B z wirusem delta (kod ICD-10: B18.0)

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby (WZW) wywołują wirusy B (HBV), D (HDV) i C (HCV). Rozpoznanie można postawić u osób, które nie eliminują tych wirusów po upływie sześciu miesięcy. Przewlekłe WZW jest chorobą wątroby charakteryzującą się zmianami martwiczo-zapalnymi.^{21,22} Przewlekłe zakażenie HBV/HDV wiąże się ze zwiększonym ryzykiem marskości wątroby, dekomensacji czynności wątroby i raka wątrobowokomórkowego.

Szacuje się, że na całym świecie około 5% nosicieli przewlekłego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) jest jednocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu delta (HDV). Wirus HDV do replikacji potrzebuje współistnienia zakażenia HBV. Zapalenie wątroby typu D występuje tylko u osób zakażonych HBV. W konsekwencji istnieją dwa główne wzorce infekcji: „koinfekcja” HBV i HDV lub „nadkażenie” pacjentów już zakażonych HBV. Zakażeniom wirusem HDV można zapobiec za pomocą szczepienia przeciwko HBV, które chroni przed zakażeniem oboma typami wirusów.^{23,24} W związku z programem szczepień przeciw WZW B należy oczekiwać zmniejszania się populacji osób zakażonych HDV.

Choroba wątroby związana z HDV ma bardziej postępujący przebieg niż przewlekłe zapalenie wątroby typu B i może prowadzić do marskości wątroby w ciągu 2 lat u 10–15% pacjentów. Przewlekłe zakażenie wirusem HDV wiąże się z szybszym postępowaniem w zwłóknienie i marskość wątroby, wcześniejszym początkiem powikłań wątrobowych i prawdopodobieństwem przeszczepienia wątroby. Marskość wątroby i rak wątroby występują średnio wcześniej w przypadku współzakażenia HBV/HDV. Przewlekła infekcja HDV powoduje marskość wątroby i raka wątrobowokomórkowego (HCC) z rocznymi wskaźnikami odpowiednio 4% i 2,7%.²⁵

Pojawienie się leków skutecznych wobec HBV może wpłynąć na poprawę rokowania u pacjentów z koinfekcją HDV. Ze względu na krótki czas od wprowadzenia efekty kliniczne są obecnie trudne do oceny.

U pacjentów z marskością wątroby 5-letnie prawdopodobieństwo raka wątrobowokomórkowego (HCC) wynosi:²⁶

- 6% u pacjentów anty-HDV dodatnich/ HBeAg ujemnych;
- 10% u pacjentów anty-HDV ujemnych/ HBeAg ujemnych;
- 9% u pacjentów anty-HDV ujemnych/ HBeAg dodatnich.

U pacjentów z marskością wątroby 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia wynosi:

- 92% u pacjentów anty-HDV dodatnich/ HBeAg ujemnych;
- 89% u pacjentów anty-HDV ujemnych/ HBeAg ujemnych;
- 83% u pacjentów anty-HDV ujemnych/ HBeAg dodatnich.

U pacjentów z marskością wątroby anty-HDV dodatnich ryzyko (95% przedział ufności) raka wątrobowokomórkowego i śmiertelności wzrosło o odpowiednio 3,2 (1,0 do 10) i 2,0 (0,7 do 5,7) w porównaniu z pacjentami z marskością wątroby bez wirusa HDV.²⁷

Literatura ani wyniki badań rejestracyjnych nie wskazują na różnice w przebiegu choroby między kobietami a mężczyznami.

3.1.2. Kryteria populacji docelowej

- Stan kliniczny: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu D (HDV) u dorosłych pacjentów z pozytywnym wynikiem badania na obecność RNA HDV w osoczu (lub surowicy) i wyrównaną chorobą wątroby.

²¹ Juszczak J, Przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby typu B i C, Nowa Medycyna 10/1999, <http://www.czytelniamedyczna.pl/1418.przewlekle-wirusowe-zapalenia-wtroby-typu-b-i-c.html> [data dostępu: 20.01.2021]

²² <https://www.mp.pl/pacient/gastrologia/choroby/watroba/50953.przewlekle-wirusowe-zapalenia-watroby>

²³ Klamann J, Smiatacz T, Diagnostyka wirusowych zapaleń wątroby w praktyce lekarza pierwszego kontaktu, Forum Medycyny Rodzinnej 2016, tom 10, nr 2, 66–72, https://journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej/article/view/47679/37346 [data dostępu: 18.01.2021]

²⁴ Alves C et al., Hepatitis Delta Virus: A Peculiar Virus, Advances in Virology, Volume 2013, Article ID 560105, 11 pages

²⁵ EMA, Assessment report, Hepcludex, 28 May 2020

²⁶ Fattovich G et al., Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B, Gut 2000;46:420–426

²⁷ Ibidem

-
- Zgodnie z ChPL, produkt leczniczy Hepcludex jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu D (HDV) u dorosłych pacjentów z pozytywnym wynikiem badania na obecność RNA HDV w osoczu (lub surowicy) i wyrównaną chorobą wątroby.

Populacja rzeczywista badań rejestracyjnych obejmowała pacjentów spełniających dodatkowe ściśle określone kryteria kwalifikacji dotyczące m.in.: wieku, wcześniejszych terapii, stanu klinicznego.

Kluczowe kryteria włączenia do badań rejestracyjnych

Kryteria wspólne badań MYR202 i MYR203:

- w wieku od 18 do 65 lat,
- z dodatnim wynikiem HBsAg w surowicy przez co najmniej 6 miesięcy przed badaniem,
- z obecnymi przeciwciałami anty-HDV w surowicy przez co najmniej 6 miesięcy przed badaniem,
- z pozytywnym wynikiem PCR dla HDV RNA w surowicy podczas kwalifikacji,
- z poziomem ALT >1 x ULN, ale mniej niż 10 x ULN.

Dodatkowo, do badania MYR202 kwalifikowani byli pacjenci:

- z marskością wątroby, niezależnie od wcześniejszego leczenia interferonem,
- bez marskości wątroby, u których nie powiodło się wcześniejsze leczenie interferonem lub u których w opinii Badacza takie leczenie było przeciwwskazane (w tym historia nietolerancji interferonu),
- wcześniej leczeni analogiem nukleotydu/-zydu w ciągu co najmniej 12 tygodni przed planowanym rozpoczęciem przyjmowania badanego leku lub pacjenci gotowi do przyjmowania Tenofowiru przez co najmniej 12 tygodni przed planowanym rozpoczęciem badanego leczenia.

Kluczowe kryteria wykluczenia

Kryteria wspólne badań MYR202 i MYR203:

- wynik B-C w skali Child-Pugh ≥ 6 punktów.
- koinfekcja HCV lub HIV. Pacjenci z przeciwciałami anty-HCV mogą zostać zakwalifikowani, jeśli badanie HCV RNA jest ujemne.
- klirens kreatyniny <60 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy >1,5 x ULN.
- bilirubina całkowita ≥ 2 mg/dl. Pacjenci z wyższymi wartościami bilirubiny całkowitej mogli zostać włączeni po konsultacji z lekarzem obserwującym, jeśli takie podwyższenie można wyraźnie przypisać zespołowi Gilberta związanemu z hiperbilirubinemią o niskim stopniu złośliwości.
- wszelkie wcześniejsze lub obecne nowotwory złośliwe, w tym rak wątroby.
- niewyrównana choroba wątroby

Dodatkowo, z badania MYR203 wykluczani byli pacjenci:

- którzy w ciągu ostatnich 6 miesięcy nie byli leczeni przeciwwirusowo w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B z HDV.

WNIOSKI:

Biorąc pod uwagę częściową zgodność pomiędzy populacją objętą wskazaniem w ChPL a populacją badań rejestracyjnych, populacja docelowa powinna zostać ściśle określona kryteriami kwalifikacji, zgodnymi z badaniami rejestracyjnymi, stanowiącymi podstawę dopuszczenia do obrotu. Umożliwi to bezpośrednie porównanie wyników badań klinicznych i wyników RWE (*real world evidence*).

3.1.3. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Szacuje się, że 5-10% osób zakażonych HBV jest jednocześnie zakażonych HDV. Przebieg kliniczny jest cięższy i przedstawione poniżej dane mają charakter przybliżony.

Ze względu na brak danych dla przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu D, przedstawiono dane dla przewlekłego WZW B. Zgodnie z przygotowanym przez Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji raportem dot. globalnego obciążenia chorobami (GBD, ang. Global Burden of Disease) w 2019 r. zostały oszacowane wagi niesprawności dla przewlekłego WZW B i różnych typów przewlekłych chorób wątroby związanych z WZW B i wynoszą od 0,0 dla przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B bez marskości oraz wyrównanych marskości wątroby i innych przewlekłych chorób wątroby wywołanych wirusowym zapaleniem wątroby typu B, do 0,3 dla niewyrównanych, przebiegających z ciężką niedokrwistością marskości wątroby i innych przewlekłych chorób

wątroby wywołanych wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Średnie wagi niesprawności dla poszczególnych faz przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3. Wagi niesprawności w przewlekłym WZW B i różnych typach przewlekłych chorób wątroby związanych z WZW B wg GBD 2019 (0 – pełne zdrowie, 1 – zgon)

Faza i typ choroby	Średnia waga niesprawności (95% CI)
Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B bez marskości (ang. <i>Chronic hepatitis B without cirrhosis</i>)	0 (0-0)
Marskość wątroby i inne przewlekłe choroby wątroby wywołane wirusowym zapaleniem wątroby typu B, niewyrównane, bez niedokrwistości (ang. <i>Cirrhosis and other chronic liver diseases due to hepatitis B, decompensated, without anemia</i>)	0,178 (0,123-0,25)
Marskość wątroby i inne przewlekłe choroby wątroby wywołane wirusowym zapaleniem wątroby typu B, niewyrównane, z ciężką niedokrwistością (ang. <i>Cirrhosis and other chronic liver diseases due to hepatitis B, decompensated, with severe anemia</i>)	0,3, (0,212-0,404)
Marskość wątroby i inne przewlekłe choroby wątroby wywołane wirusowym zapaleniem wątroby typu B, niewyrównane, z umiarkowaną niedokrwistością (ang. <i>Cirrhosis and other chronic liver diseases due to hepatitis B, decompensated, with moderate anemia</i>)	0,22 (0,156-0,298)
Marskość wątroby i inne przewlekłe choroby wątroby wywołane wirusowym zapaleniem wątroby typu B, niewyrównane, z łagodną niedokrwistością (ang. <i>Cirrhosis and other chronic liver diseases due to hepatitis B, decompensated, with mild anemia</i>)	0,181 (0,126-0,252)
Marskość wątroby i inne przewlekłe choroby wątroby wywołane wirusowym zapaleniem wątroby typu B, wyrównane (ang. <i>Cirrhosis and other chronic liver diseases due to hepatitis B, compensated</i>)	0 (0-0)

Źródło: GBD 2019.

Przyjmując, że jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (HRQoL) jest dopełnieniem wagi niesprawności stanu zdrowia, użyteczność dla przewlekłego WZW B może wynosić od 1 dla przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B bez marskości oraz wyrównanych marskości wątroby i innych przewlekłych chorób wątroby wywołanych wirusowym zapaleniem wątroby typu B do 0,7 dla niewyrównanych, przebiegających z ciężką niedokrwistością marskości wątroby i innych przewlekłych chorób wątroby wywołanych wirusowym zapaleniem wątroby typu B.

Ze względu na brak danych dot. globalnego obciążenia chorobami (GBD, ang. Global Burden of Disease) dla przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu D, przedstawiono dane dostępne dla: (I) marskości wątroby i innych przewlekłych chorób wątroby spowodowanych wirusowym zapaleniem wątroby typu B oraz (II) całkowitego obciążenia związanego z wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Zgodnie z przygotowanym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) raportem dot. globalnego obciążenia chorobami (GBD, ang. Global Burden of Disease) wskaźniki dla Polski dla 2019 r., w zakresie lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (DALY, ang. disability adjusted life-years) oraz utraconych lat życia (YLLs, ang. Years of Life Lost), wynosiły:

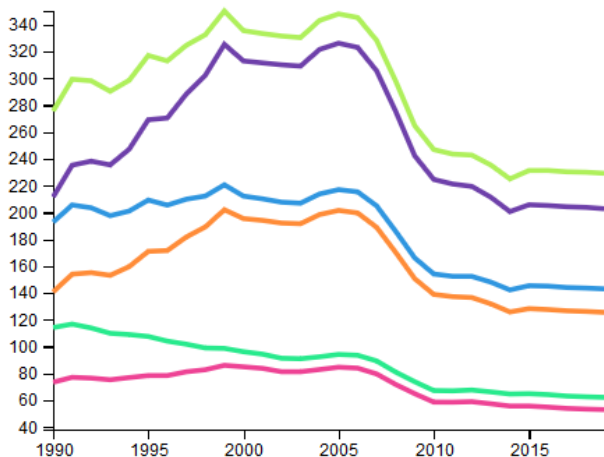
Tabela 4. Liczby i współczynniki na 100 tys. dla DALY oraz YLL dla Polski dla 2019 r. wg IHME

Marskość wątroby i inne przewlekłe choroby wątroby spowodowane wirusowym zapaleniem wątroby typu B ang. <i>cirrhosis and other chronic liver diseases due to hepatitis B</i>	Całkowite obciążenie związane z wirusowym zapaleniem wątroby typu B ang. <i>total burden related to hepatitis B</i>
Liczby (ang. number)	
DALY	DALY
ogólnie: 48 198	ogólnie: 54 925
dla kobiet: 10 489	dla kobiet: 12 299
dla mężczyzn: 37 709	dla mężczyzn: 42 626
YLL	YLL
ogólnie: 47 415	ogólnie: 53 975
dla kobiet: 10 242	dla kobiet: 12 000
dla mężczyzn: 37 174	dla mężczyzn: 41 974
Współczynnik na 100 tys. (ang. rate)	
DALY	DALY
ogólnie: 125,40	ogólnie: 142,91
dla kobiet: 52,91	dla kobiet: 64,09
dla mężczyzn: 202,64	dla mężczyzn: 231,18
YLL	YLL

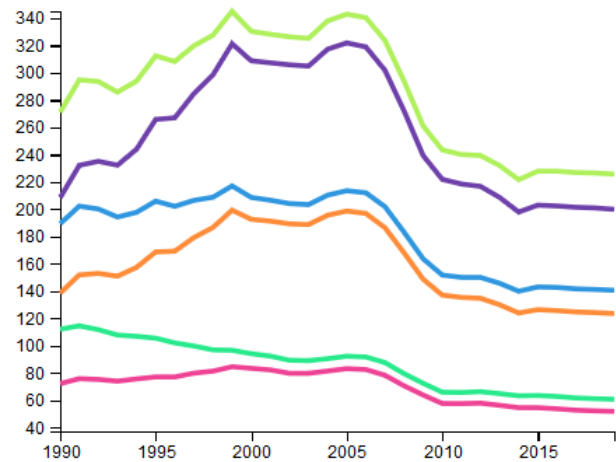
Marskość wątroby i inne przewlekłe choroby wątroby spowodowane wirusowym zapaleniem wątroby typu B <i>ang. cirrhosis and other chronic liver diseases due to hepatitis B</i>	Całkowite obciążenie związane z wirusowym zapaleniem wątroby typu B <i>ang. total burden related to hepatitis B</i>
ogólnie: 123,37	ogólnie: 140,43
dla kobiet: 51,66	dla kobiet: 60,53
dla mężczyzn: 199,77	dla mężczyzn: 225,56

Źródło: opracowanie własne na podstawie: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [data dostępu: 19.01.2021]

DALYs (Disability-Adjusted Life Years), rate per 100k



YLLs (Years of Life Lost), rate per 100k



- Poland, Males, All Ages, Cirrhosis and other chronic liver diseases due to hepatitis B
- Poland, Females, All Ages, Cirrhosis and other chronic liver diseases due to hepatitis B
- Poland, Both sexes, All Ages, Cirrhosis and other chronic liver diseases due to hepatitis B
- Poland, Males, All Ages, Total burden related to hepatitis B
- Poland, Females, All Ages, Total burden related to hepatitis B
- Poland, Both sexes, All Ages, Total burden related to hepatitis B

Rysunek 1. DALY oraz YLL z powodu zapalenia wątroby typu B w Polsce w latach 1990 – 2019

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [data dostępu: 18.01.2021]

3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przegląd wytycznych praktyki klinicznej przeprowadzono w dniu 21.12.2020 r. W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 4 dokumenty – jeden opublikowany przez organizację polską oraz trzy dokumenty zagraniczne.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
EASL	2017.03.23	Unia Europejska	https://www.journal-of-hepatology.eu/action/showPdf?pii=S0168-8278%2817%2930185-X	<ul style="list-style-type: none"> • Obecnie Peg-IFN-α jest jedynym dostępnym lekiem, który okazał się skuteczny przeciwvirusowo w przypadku przewlekłej infekcji HDV. Badania, w których stosowano Peg-IFN-α, wykazały odsetek odpowiedzi wirusologicznych w trakcie leczenia wynoszący około 17-47%. • Peg-IFN-α^* przez co najmniej 48 tygodni jest obecnie stosowanym z wyboru leczeniem u pacjentów zakażonych HDV-HBV z kompensowaną chorobą wątroby (poziom wiarygodności I, stopień zalecenia 1). • Leczenie PegIFNα może być kontynuowane do 48 tygodnia niezależnie od schematu reakcji na leczenie, jeżeli jest dobrze tolerowane (poziom wiarygodności II-2, stopień zalecenia 2). • NA nie wykazały znaczącego wpływu na poziomy HDV RNA u pacjentów z zakażeniem HDV. Terapię analogami nukleotydów/nukleozydów* (NA) należy rozważyć u pacjentów współzakażonych HDV-HBV z trwającą replikacją DNA HBV (poziom wiarygodności II-2, stopień zalecenia 1).
AASLD	2018.04	USA	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5975958/	<ul style="list-style-type: none"> • Peg-IFN-α przez 12 miesięcy jest zalecaną terapią dla osób z podwyższonym poziomem HDV-RNA i podwyższoną aktywnością ALT. • Jeśli poziom HBV-DNA jest podwyższony, wskazana jest jednoczesna terapia z NA (analogi nukleozydów lub nukleotydów) przy użyciu preferowanych leków (entekawiru, TDF lub TAF). • Biorąc pod uwagę ograniczoną skuteczność obecnych terapii, uzasadnione jest kierowanie pacjentów do wyspecjalizowanych ośrodków, które oferują dostęp do eksperymentalnych terapii HDV. <p><i>W wytycznych, dla ww. zaleceń, nie została określona siła zaleceń ani jakoś materiału dowodowego.</i></p>
CASL/AMMI	2018	Kanada	https://canlivj.utpjournals.press/doi/pdf/10.3138/canlivj.2018-0008	<ul style="list-style-type: none"> • Terapię PEG-IFN (180 μg raz w tygodniu) przez 48 tygodni należy rozważyć u osób bez przeciwwskazań do leczenia IFN (zalecenie umiarkowane; klasa 1) • Podczas leczenia PEG-IFN należy monitorować poziom przeciwciał HBV - powinny być brane pod uwagę w celu zablokowania resztkowej replikacji wirusa, szczególnie u pacjentów z marskością wątroby i ze względu na ryzyko bardziej agresywnego postępu choroby (zalecenie umiarkowane; klasa 3) • Pilnie potrzebne są badania nad epidemiologią HDV, w tym szczegółowe długoterminowe badania historii naturalnej i nowe terapie. (zalecenie stanowcze; klasa 3)
Polska Grupa Ekspertów HBV	2018	Polska	http://www.pasl.pl/wp-content/uploads/2014/10/Rekomendacje-Polskiej-Grupy-Ekspertow-HBV-2018.pdf	<p>Zalecanymi lekami stosowanymi w terapii zakażeń HBV są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pegylowany α2a (PEG-IFN-α2a); • analogi (AN): <ul style="list-style-type: none"> – nukleozydowe: i entekawir (ETV), – nukleotydowe: dizoproksyl tenofowiru (TDF) oraz alafenamid tenofowiru (TAF). <p>Niezaleca się stosowania:</p>

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
				<ul style="list-style-type: none"> • naturalnych i niepegylowane (IFN-α2a, IFN-α2b), • lamiwudyna (LMV), telbivudyna (LdT), adefowir (ADV) u pacjentów rozpoczynających terapię ze względu na niską barierę genetyczną lub suboptymalną siłę działania przeciwwirusowego. • Niezależnie od statusu pacjenta w układzie HBeAg lekiem pierwszego rzutu u osób przewlekle zakażonych HBV, dotychczas nieleczonych powinny być: spośród IFN: PEG-IFN-alfa2a, a spośród AN: ETV, TDF lub TAF. <p>PEG-IFN-α2a charakteryzuje się szczególną skutecznością w przewlekłych zakażeniach typu B wywołanych dominującym w Polsce (>70%) genotypem A. Poza tym leczenie PEG-IFNα2a ma zdefiniowany czas trwania. Ze względu na oba powyższe fakty optymalnym postępowaniem wydaje się rozpoczęcie terapii właśnie od tego leku. Dotyczy to wszystkich chorych bez przeciwwskazań do 48-tygodniowej interferonoterapii. W przypadku wykazania bezcelowości leczenia PEG-IFN-α2a w trakcie jego trwania lub stwierdzenia jego nieskuteczności po planowym zakończeniu należy zastosować ETV, TDF lub TAF. Należy jednak pamiętać, że PEG-IFN-α2a jest przeciwwskazany w niewyrównanej marskości wątroby, w związku z czym w tej grupie chorych w pierwszej kolejności należy stosować leki z grupy AN.</p> <p>U pacjentów leczonych jednym AN w przypadku stwierdzenia lekooporności wtórnej lub częściowej odpowiedzi wirusologicznej należy sprawdzić, m.in. czy nie doszło do współzakażenia wirusem zapalenia wątroby typu D (HDV).</p>

TDF - fumaran dizoproksylu tenofowiru, TAF - alafenamid tenofowiru

Źródło: EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection, J Hepatol., 2017 Aug;67(2):370-398.

AASLD 2018, Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance, Hepatology, Volume 67, Issue 4, April 2018

Management of Hepatitis B Virus Infection: 2018 Guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver and Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada, Canadian Liver Journal Fall 2018

* - Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B refundowane w ramach programu lekowego B1 – Interferon pegylowany alfa-2a lub analogi nukleozydowe lub nukleotydydowe.

PODSUMOWANIE

Aktualne wytyczne zalecają stosowanie pegylowanego interferonu alfa (PegIFN α) przez co najmniej 48 tygodni, niezależnie od odpowiedzi na leczenie. Ogólny wskaźnik trwałej odpowiedzi wirusologicznej jest niski (ok. 25-40%), jednak stosowanie pegylowanego interferonu alfa wiąże się z mniejszym prawdopodobieństwem progresji choroby.²⁸ U pacjentów współzakażonych HDV-HBV z trwającą replikacją DNA HBV, należy rozważyć terapię analogami nukleotydów/nukleozydów (NA) [entekawiru, dizoproksyl tenofowiru (TDF) lub alafenamid tenofowiru (TAF)].^{29,30}

Celem leczenia przeciwwirusowego w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu D jest eliminacja HDV i HBV oraz zapobieganie następstwom przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu D tj. dekompensacja wątroby i rak wątrobowokomórkowy (HCC), które wymagają przeszczepu wątroby lub prowadzą do śmierci. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu D jest obecnie niezadowolające.³¹

Ze względu na fakt, że wytyczne pochodzą z 2017 i 2018 r. (nie odnaleziono bardziej aktualnych), nie zawierają informacji na temat bulewirydu jako potencjalnej opcji terapeutycznej dla przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu D, ponieważ substancja została zarejestrowana przez EMA w lipcu 2020 r.

Jako komparator uwzględniony może zostać pegylowany interferon alfa ze względu na silniejszą siłę dowodów naukowych (został on wykorzystany jako komparator w badaniu rejestracyjnym MYR203). W przypadku pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia PEG-IFN- α opcją terapeutyczną jest tenofowir (w badaniu rejestracyjnym MYR202 włączano pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednie leczenie interferonem bądź u których takie leczenie było przeciwwskazane (w tym nietolerancja interferonu w wywiadzie) a ramię kontrolne stanowiła terapia tenofowirem.

3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Hepcludex, ani wskazanie przewlekłe zapalenie wątroby typu D, nie były dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Aktualnie w Polsce nie są finansowane technologie we wskazaniu przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu D. Finansowane są leki stosowane w przewlekłym zapaleniu wątroby typu B w tym terapia interferonowa. W związku z współwystępowaniem obu infekcji można uznać, że istnieje możliwość refundowanego leczenia pacjentów.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych wymienionych w obwieszczeniu MZ

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B refundowane są następujące substancje czynne:

- w ramach programu lekowego B.1: tenofowir, peginterferon alfa, lamiwudyna, entekawir, adefowir (Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)).

3.4.2. Dostępność opcji terapeutycznych nieuwzględnionych w obwieszczeniu MZ

Nie dotyczy

PODSUMOWANIE:

Opcje terapeutyczne rekomendowane w wytycznych (pegylowany interferon alfa, tenofowir, entekawir) są finansowane w Polsce, we wskazaniu przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B, które współwystępuje z infekcją HDV. Pacjenci włączani do badań rejestracyjnych spełniają kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.1 Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1), ale nie spełniają kryteriów programu B.106 Profilaktyka reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców po

²⁸ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d> [data dostępu: 21.12.2020]

²⁹ Deterding K, Wedemeyer H, Beyond Pegylated Interferon-Alpha: New Treatments for Hepatitis Delta. AIDS Rev. 2019;21(3):126-134. Abstract. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31532397/>

³⁰ EMA, Assessment report, Hepcludex, 28 May 2020

³¹ Farci P, Niro GA. Current and future management of chronic hepatitis D. Gastroenterol Hepatol 2018;14(6):342-51.

przeszczepach lub u świadczeniobiorców otrzymujących leczenie związane z ryzykiem reaktywacji HBV (ICD-10 B 18.0, B 18.1, B 18.9, B 19.0, B 19.9, C 22.0, C 82, C 83, C 85, C 90.0, C 91, C 92, D 45, D 47, D 75, Z 94).³²

3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Przewlekłe zakażenie HBV/HDV wiąże się ze zwiększonym ryzykiem marskości wątroby, dekompensacji czynności wątroby i raka wątrobowokomórkowego. Choroba wątroby związana z HDV ma bardziej postępujący przebieg niż przewlekłe zapalenie wątroby typu B. HDV to wirus satelitarny HBV, który do replikacji wymaga obecności wirusa HBV. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu D jest chorobą zakaźną i może dochodzić do jej transmisji poprzez bezpośredni kontakt z płynami ustrojowymi osoby zakażonej.

Szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu w związku z chorobą wynosi (współczynnik (ang. rate) na 100 tys.): 123,37 dla marskości wątroby i innych przewlekłych chorób wątroby spowodowanych wirusowym zapaleniem wątroby typu B i 140,43 dla całkowitego obciążenia związanego z wirusowym zapaleniem wątroby typu B.

DALY – lata życia skorygowane niepełnosprawnością (współczynnik na 100 tys.): 125,40 dla marskości wątroby i innych przewlekłych chorób wątroby spowodowanych wirusowym zapaleniem wątroby typu B i 142,91 dla całkowitego obciążenia związanego z wirusowym zapaleniem wątroby typu B.

Wg EMA Assessment report, w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu D, w oparciu o ograniczone dane stosuje się PEG-IFN α , który pozostaje jedyną dostępną opcją terapeutyczną zalecaną przez wytyczne dotyczące leczenia. W przypadkach replikacji DNA HBV, należy rozważyć terapię analogami nukleozydów/-tydów (NA), jednakże NA zatwierdzone do leczenia zakażenia HBV nie wpływają na replikację HDV ani nie hamują produkcji HBsAg. Raport EMA wskazuje również na: ograniczoną skuteczność interferonu, kwalifikację do terapii PEG-IFN α ok. połowy pacjentów (m.in. z powodu przeciwwskazań, nietolerancji), częste zdarzenia niepożądane podczas terapii interferonem które mogą być ciężkie (działania niepożądane powodują 10-14% przedwczesnych wycofań z terapii) oraz na stosunek korzyści do ryzyka w przypadku przewlekłego zakażenia wirusem HDV, który nie jest ustalony. Raport EMA wskazuje, że pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu D mają niezaspokojone potrzeby zdrowotne.³³

³² Zgodnie z załącznikiem do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r.

³³ EMA, Assessment report, Hepcludex, 28 May 2020

4. Wielkość populacji docelowej

4.1. Szacowanie wielkości populacji

Dane literaturowe wskazują, że wirus zapalenia wątroby typu D (HDV) występuje u prawie 5% osób z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV).³⁴ W Polsce liczba osób przewlekle zakażonych HBV szacowana jest na około 350 tys.³⁵ Na tej podstawie szacuje się, że w Polsce może żyć ok. 17,5 tys. osób będących nosicielami wirusa HDV ($350\,000 \times 5\% = 17\,500$ osób).

Szacowana populacja wynosi: 17 500 osób.

Nowe przypadki rocznie: 150 osób (zapadalność dla wirusowego zapalenia wątroby typu B w 2019 r. wyniosła 2 856³⁶, więc liczba nowych przypadków HDV mogła wynosić 143 osoby).

Wariant minimalny: Liczba osób leczonych rocznie: 400 osób. W 2019 r. programem lekowym „B1 - leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B” objętych było 7 854 pacjentów: 377 osób w ramach programu otrzymywało PegIFN α (wartość refundacji ponad 6 mln), 2 791 tenofowir (ponad 2,8 mln).³⁷ Zakładając odsetek współzakażeń w populacji polskiej na poziomie 5%, liczba osób zakażonych wirusem WZW typu D wynosi ok. 400 osób wśród osób kwalifikowanych do leczenia w programie lekowym.

Wariant maksymalny:

- Szacowana populacja w pierwszym roku: 1 750 osób (przy założeniu że w pierwszym roku leczonych będzie 10% z populacji ogólnej);
- Szacowana populacja w drugim roku: 5 250 osób (przy założeniu że w drugim roku leczonych będzie 30% z populacji ogólnej);
- W okresie stabilnym: 8 750 osób (przy założeniu że okresie stabilnym leczonych będzie 50% z populacji ogólnej).

4.2. Podsumowanie szacowania populacji

Chorobowość: 17,5 tys. osób

Zapadalność: 150 osób

Liczba osób leczonych rocznie – wariant minimalny: 400 osób.

Wariant maksymalny:

- w pierwszym roku: 1 750 osób;
- w drugim roku: 5 250 osób;
- w okresie stabilnym: 8 750 osób ze spodziewanym trendem spadkowym (efekt szczepień).

³⁴ Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, Giorgi E, Kyomuhangi I, de Martel C, Hutin Y, Geretti AM (2020). The global prevalence of hepatitis D virus infection: systematic review and meta-analysis. J Hepatol. Published online 23 April 2020

³⁵ <https://www.pzh.gov.pl/28-lipca-swiatowy-dzien-wirusowego-zapalenia-watroby/> [data dostępu: 30.12.2020]

³⁶ Stan sanitarny kraju w roku 2019, Główny Inspektorat Sanitarny, 2020,

³⁷ <https://statystyki.nfz.gov.pl>, [data dostępu: 22.12.2020]

5. Jakość dowodów naukowych

5.1. Opis badań rejestracyjnych leku

Poniżej przedstawiono charakterystykę badań rejestracyjnych, stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu dla bulewirtydu we wskazaniu przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu D (HDV) (Tabela 6).

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka badań rejestracyjnych

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/wyłączenia	Liczebność	Interwencja	Długość obserwacji
MYR202	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03546621	Hepatera Ltd.	Badanie II fazy	<ul style="list-style-type: none"> - 15 ośrodków (4 w Niemczech, 11 w Rosji), - 4 ramiona, - randomizacja, - badanie otwarte (open-label), - podstawowy cel: zbadanie skuteczności MXB i porównanie trzech dawek MXB z obserwacją podczas podstawowej terapii z TDF u pacjentów z CHD, - hipoteza zerowa: brak klinicznie istotnych różnic w proporcji odpowiedzi HDV RNA w 24. tygodniu, w porównaniu z grupą kontrolną, - czas trwania badania: 48 tyg. (MXB tylko przez pierwsze 24 tyg.), 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Odpowiedź HDV RNA, zdefiniowana jako negatywizacja (ang. negativation) HDV RNA lub zmniejszenie HDV RNA o $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml od wartości początkowej do 24 tygodnia. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Trwałość odpowiedzi HDV RNA do 24 tygodni po leczeniu (od 24 do 48 tygodnia) 2. Łączna odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako odpowiedź HDV RNA (znielowanie HDV RNA lub zmniejszenie o $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml) i prawidłowa aktywność ALT w 24. i 48. tygodniu leczenia (analiza w 48. tygodniu dodana do SAP) 3. Zmiany wartości ALT w 24. i 48. tygodniu w 	<p>Pacjenci HBsAg dodatni, anty-HDV dodatni, z obecnym HDV RNA, z marskością wątroby (niezależnie od wcześniejszej terapii interferonem) lub bez marskości, u którym leczenie interferonem się nie powiodło lub było przeciwwskazane.</p> <p>Nie badano pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby. Pacjenci z wcześniejszym leczeniem IFN mogli być włączeni do badania dopiero 30 dni po ostatniej dawce IFN, a terapia</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek od 18 do 65 lat w momencie podpisania formularza świadomej zgody. 2. Dodatni wynik HBsAg w surowicy przez co najmniej 6 miesięcy przed badaniem. 3. Obecność przeciwciał anty-HDV w surowicy przez co najmniej 6 miesięcy przed badaniem. 4. Pozytywne wyniki PCR dla HDV RNA w surowicy podczas kwalifikacji. 5. Pacjenci z marskością wątroby, niezależnie od wcześniejszego leczenia interferonem. 6. Pacjenci bez marskości wątroby, u których nie powiodło się wcześniejsze leczenie interferonem lub u których w opinii Badacza takie leczenie jest obecnie przeciwwskazane (w tym historia 	<p><u>Liczba pacjentów (N=118):</u></p> <p>Grupa A: 28 Grupa B: 32 Grupa C: 30 Grupa D: 28</p>	<p>bulewirtyd + tenofowir lub tenofowir</p>	<p>Czas trwania badania: 48 tyg. (MXB był przyjmowany tylko przez pierwsze 24 tyg. Tenofowir był przyjmowany przez całe badanie tj. 48 tyg.)</p>

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/wylączenia	Liczebność	Interwencja	Długość obserwacji
				<p>Grupa A: MXB 2 mg/dz. + TDF 245 mg</p> <p>Grupa B: MXB 5 mg/dz. + TDF 245 mg</p> <p>Grupa C: MXB 10 mg/dz. + TDF 245 mg</p> <p>Grupa D: TDF 245 mg</p>	<p>porównaniu do wartości wyjściowych</p> <p>4. Brak progresji zwłóknienia w oparciu o przejściową elastometrię (f broscan) w 24. tygodniu w porównaniu z punktem początkowym (specyficzny protokół dla Niemiec)</p> <p>5. Zmiany (brak wzrostu) markera zwłóknienia: alfa-2-makroglobulina w surowicy w 24. i 48. tygodniu w porównaniu ze stanem wyjściowym</p>	<p>analogami nukleotydów/-zydów w przypadku HBV miała być kontynuowana lub rozpoczęta nie później niż 12 tygodni przed rozpoczęciem terapii badanej.</p>	<p>nietolerancji interferonu).</p> <p>7. Poziom ALT >1 x ULN, ale mniej niż 10 x ULN.</p> <p>8. Wcześniejsze leczenie analogiem nukleotydu/-zydu w ciągu co najmniej 12 tygodni przed planowanym rozpoczęciem przyjmowania badanego leku lub gotowość pacjenta do przyjmowania Tenofowiru przez co najmniej 12 tygodni przed planowanym rozpoczęciem badanego leczenia.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1. Wynik B-C w skali Child-Pugh \geq6 punktów.</p> <p>2. Koinfekcja HCV lub HIV. Pacjenci z przeciwciałami anti-HCV mogą zostać zakwalifikowani, jeśli badanie przesiewowe HCV RNA jest ujemne.</p> <p>3. Klirens kreatyniny <60 ml/min.</p> <p>4. Bilirubina całkowita \geq 2 mg/dl. Pacjenci z wyższymi wartościami bilirubiny całkowitej mogli zostać włączeni po konsultacji z lekarzem obserwującym, jeśli takie podwyższenie można wyraźnie przypisać zespołowi Gilberta związanemu</p>			

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/wyłączenia	Liczebność	Interwencja	Długość obserwacji
							<p>z hiperbilirubinemią o niskim stopniu złośliwości.</p> <p>5. Wszelkie wcześniejsze lub obecne nowotwory złośliwe, w tym rak wątroby.</p> <p>6. Obecna lub przebyta niewyrównana choroba wątroby, w tym koagulopatia, hiperbilirubinemia, encefalopatia wątrobowa, hipoa buminemia, wodobrzusze i krwotoki z żyłaków przełyku.</p>			
MYR203	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02888106	Hepatera Ltd.	Badanie II fazy	<p>- 7 ośrodków (w Rosji),</p> <p>- 4 ramiona,</p> <p>- randomizacja,</p> <p>- nie zastosowano zaślepienia (open-label),</p> <p>- podstawowy cel:* zbadanie skuteczności MXB w monoterapii oraz w skojarzeniu z PEG-IFN i TDF w porównaniu do monoterapii z PEG-IFN, na podstawie osiągnięcia niewykrywalnego miana wirusa pod koniec okresu obserwacji, po 6 miesiącach (24 tygodnie) od zakończenia leczenia,</p> <p>- czas trwania badania: 48 tyg.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wystąpienie ujemnego wyniku reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) HDV RNA (negatywizacja HDV RNA) w 72. tygodniu (koniec okresu obserwacji). <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ujemny wynik PCR HDV RNA (negatywizacja HDV RNA) w 24. i 48. Tygodniu. 2. Normalizacja ALT w 24., 48. i 72. tygodniu. 3. Łączna odpowiedź na leczenie (negatywny wynik PCR HDV RNA i normalizacja ALT) w tygodniach 24, 48 i 72. 	Pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu D (HBeAg dodatni lub ujemni), którzy w ciągu ostatnich 6 miesięcy nie byli leczeni przeciwwirusowo w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B z HDV	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci płci męskiej i żeńskiej w wieku od 18 do 65 lat (włącznie). 2. Pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B (dodatni lub ujemny HBeAg) i obecnością HBsAg przez co najmniej 6 miesięcy przed badaniem. 3. Obecność przeciwciał anti-HDV w surowicy przez co najmniej 6 miesięcy przed badaniem. 4. Dodatni wynik HDV RNA podczas kwalifikacji. 5. ALT \geq 1 ULN, ale $<$ 10 ULN. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>	<p><u>Liczba pacjentów (N=90):</u></p> <p>Grupa A: 15</p> <p>Grupa B: 15</p> <p>Grupa C: 15</p> <p>Grupa D: 15</p>	<p>bulewiryd + peginterferon alfa lub</p> <p>bulewiryd lub</p> <p>peginterferon alfa</p>	<p>Czas trwania badania: 72 tyg. (Leki były przyjmowane przez 48 tyg. Po zakończeniu leczenia pacjenci byli obserwowani przez kolejne 24 tyg.),</p>

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/wylączenia	Liczebność	Interwencja	Długość obserwacji
				<p>(okres obserwacji po zakończeniu leczenia: 24 tyg.),</p> <p>Grupa A: PEG-IFN (180 µg) Grupa B: MXB (2 mg) + PEG-IFN (180 µg) Grupa C: MXB (5 mg) + PEG-IFN (180 µg) Grupa D: MXB (2 mg)</p>			<ol style="list-style-type: none"> 1. Terapia przeciwwirusowa w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B z delta-agent w ciągu ostatnich 6 miesięcy. 2. Bilirubina całkowita >34,2 µmol/l. Pacjenci z wyższym poziomem bilirubiny całkowitej mogliby zostać włączeni do badania po konsultacji z Medical Monitor badania, gdyby zostało jednoznacznie ustalone, że taki wzrost był przejawem zespołu Gilberta. 3. Niewyrównana choroba wątroby w obecnym lub poprzednim wywiadzie, w tym zaburzenia krzepnięcia krwi, hiperbilirubinemia, encefalopatia wątrobowa, hipoa buminemia, wodobrzusze i krwawienie z żyłaków przełyku; Klasa B/C lub wynik w skali Child-Pugh ≥6. 4. Współzakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C lub HIV (pacjenci z obecnością przeciwciał anti-HCV w czasie kwalifikacji, ale bez HCV RNA zostali dopuszczeni do udziału w badaniu). 			

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/wyłączenia	Liczebność	Interwencja	Długość obserwacji
							5. Rak wątrobowokomórkowy 6. Przeciwwskazania do biopsji wątroby.			

* Należy zauważyć, że pierwotnie badanie MYR203 zaprojektowane było jako badanie 6-ramienne [A: PEG-IFN (180 µg), B: MXB (2 mg) + PEG-IFN (180 µg), C: MXB (5 mg) + PEG-IFN (180 µg), D: MXB (2 mg), E: MXB (10 mg) + PEG-IFN (180 µg), F: MXB (10 mg) + tenofovir (300 mg)] - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02888106> Nie odnaleziono przyczyny zmiany projektu badania.

CHD – przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby D

MXB – Myrcludex B (bulewirtyd)

PEG-IFN – peginterferon alfa

TDF – tenofovir

ULN (ang. upper limit of normal) – górna granica normy

Źródło: Opracowanie własne na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03546621>

EMA, Assessment report, Hepcludex, 28 May 2020.

Wyszukiwanie badań w toku przeprowadzono w dniu 03.02.2021 r. na stronie www.clinicaltrials.gov z użyciem terminu „bulevirtide”, „myrcludex” i „hepcludex”. Wyszukiwanie ograniczono do badań ze statusem: „not yet recruiting”, „recruiting”, „enrolling by invitation”, „active, not recruiting”, „terminated”. Wyniki przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 7. Wyniki wyszukiwania badań oceniających lek Hepcludex w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov

Nr identyfikacyjny	URL (clinicaltrials.gov)	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT03852433 (MYR204)	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03852433?term=Myrcludex&recrs=abdfh&draw=2&rank=2	A Multicenter, Open-label, Randomized Phase 2b Clinical Study to Assess Efficacy and Safety of Bulevirtide in Combination With Pegylated Interferon Alfa-2a in Patients With Chronic Hepatitis Delta	<p>Metodyka: badanie I fazy z 4 grupami badanymi, bez zaślepienia (open-label)</p> <p>Cel: Pegylowany interferon alfa-2a (PEG-IFN alfa) jest zarejestrowany w leczeniu przewlekłego zakażenia HBV, które jest wymagane do namnażania wirusa zapalenia wątroby typu Delta (HDV), i jest stosowany w leczeniu pacjentów z zakażeniem HDV z dowodami na pewną skuteczność wirusologiczną. Bulewiryd wykazał aktywność wirusologiczną i biochemiczną u pacjentów z zakażeniem wirusem HDV podczas badań klinicznych fazy 2. Połączenie obu leków wykazało synergistyczne działanie we wcześniejszym badaniu klinicznym. Dlatego uzasadnione jest dalsze badanie terapii skojarzonej w celu poprawy wskaźników trwałej odpowiedzi wirusologicznej.</p>	<p>Data rozpoczęcia: maj 2019</p> <p>Data zakończenia: luty 2023</p> <p>Sponsor: MYR GmbH</p> <p>Liczba uczestników: 175</p> <p>Status: aktywne, rekrutacja zakończona</p>
NCT03852719 (MYR301)	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03852719?term=Myrcludex&recrs=abdfh&draw=2&rank=1	A Multicenter, Open-label, Randomized Phase 3 Clinical Study to Assess Efficacy and Safety of Bulevirtide in Patients With Chronic Hepatitis Delta	<p>Metodyka: badanie III fazy z 3 grupami badanymi, bez zaślepienia (open-label), bez kooparatora</p> <p>Cel: Ocena długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa bulewirydu u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu Delta (CHD). Podstawowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zostaną ocenione w 48. tygodniu, kiedy bulewiryd w dawkach 2 i 10 mg na dobę zostanie porównany z leczeniem odroczonym. Po 48. tygodniu pacjenci z odroczonego ramienia leczenia zaczną przyjmować bulewiryd w dawce 10 mg na dobę przez kolejne 96 tygodni. Po analizie pierwszorzędowego punktu końcowego leczenie będzie kontynuowane przez okres do 3 lat w celu zbadania optymalnego czasu trwania terapii. W okresie obserwacji bez leczenia ocenia się możliwość trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Podczas gdy</p>	<p>Data rozpoczęcia: kwiecień 2019</p> <p>Data zakończenia: luty 2025</p> <p>Sponsor: MYR GmbH</p> <p>Liczba uczestników: 150</p> <p>Status: aktywne, rekrutacja zakończona</p>

Nr identyfikacyjny	URL (clinicaltrials.gov)	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
			badanie nie jest przystosowane do badania różnic w wynikach klinicznych, takich jak zgon, dekompensacja marskości wątroby lub przeszczep wątroby, te punkty końcowe zostaną uchwycone, a informacje zostaną wykorzystane w ogólnej koncepcji potwierdzenia klinicznego.	
NCT04166266 (ANRS HD EP01)	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04166266?term=Bulevirtide&rank=3	Observatory of Efficacy and Safety of Bulevirtide in Patients With Chronic Hepatitis B Virus (HBV)/Hepatitis D Virus (HDV) Co-infection With Severe Fibrosis Injuries, or Moderate Fibrosis Injuries Associated With Persistent Increase of ALT	Metodyka: badanie prospektywne, wielośrodkowe, bez grupy kontrolnej (<i>non comparative</i>), z retrospektywnym gromadzeniem danych Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa bulewirydu u pacjentów z przewlekłym współzakażeniem HBV/HDV z ciężkimi urazami wywołanymi zwłóknieniem lub umiarkowanymi urazami wywołanymi zwłóknieniem związanymi z utrzymującym się wzrostem AlAT	Data rozpoczęcia: listopad 2019 Data zakończenia: listopad 2025 Sponsor: French National Institute for Health and Medical Research-French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Inserm-ANRS) Liczba uczestników: 400 Status: jeszcze nie rekrutuje

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: <https://www.clinicaltrials.gov/> [dostęp: 03.02.2021]

5.1.1. Opis komparatora

W badaniu MYR202 ramieniem kontrolnym był tenofowir, natomiast w badaniu MYR203 - peginterferon alfa (PEG-IFN). Oba leki były stosowane w terapii złożonej oraz w monoterapii. Komparatorem dla bulewirydu powinno być najskuteczniejsze leczenie WZW B.

Wg wytycznych Polskiej Grupy Ekspertów HBV z 2018 r.: „PEG-IFN- α 2a charakteryzuje się szczególną skutecznością w przewlekłych zakażeniach typu B wywołanych dominującym w Polsce (>70%) genotypem A. Poza tym leczenie PEG-IFN α 2a ma zdefiniowany czas trwania. Ze względu na oba powyższe fakty optymalnym postępowaniem wydaje się rozpoczynanie terapii właśnie od tego leku. Dotyczy to wszystkich chorych bez przeciwwskazań do 48-tygodniowej interferonoterapii. W przypadku wykazania bezcelowości leczenia PEG-IFN- α 2a w trakcie jego trwania lub stwierdzenia jego nieskuteczności po planowym zakończeniu należy zastosować ETV, TDF lub TAF. Należy jednak pamiętać, że PEG-IFN- α 2a jest przeciwwskazany w niewyrównanej marskości wątroby, w związku z czym w tej grupie chorych w pierwszej kolejności należy stosować leki z grupy AN.”³⁸

W opracowanej w 2013 roku Analizie weryfikacyjnej (nr: AOTM-DS.-4351-07/2013) stwierdzono, że „Większość towarzystw naukowych w terapii I linii u chorych z WZW B rekomenduje PegIFN α 2a. W warunkach polskich zasadna jest inicjacja terapii z użyciem PegIFN α 2a, przy czym AN powinny zostać niezwłocznie wdrożone w przypadku stwierdzenia nieskuteczności lub częściowej odpowiedzi na leczenia pierwotne. Terapie najczęściej wymieniane po niepowodzeniu fazy inicjującej to analogi (AN) nukleozydowe i nukleotydowe (w tym tenofowir).” „W opinii ekspertów obecnie najskuteczniejszą opcją terapeutyczną wśród AN stanowi tenofowir.”³⁹

Tabela 8. Status refundacyjny komparatorów w Polsce

Substancja	Refundacja w Polsce	W ramach:
tenofowir	TAK	programu lekowego B.1. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)

³⁸ Flisiak R i wsp., Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HBV dotyczące leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B w 2018 roku, Hepatologia 2018; 18: 10–21, <http://www.pasl.pl/wp-content/uploads/2014/10/Rekomendacje-Polskiej-Grupy-Ekspertow-HBV-2018.pdf>

³⁹ Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Viread (tenofowir), w ramach programu lekowego: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1), Analiza weryfikacyjna, Nr: AOTM-DS-4351-07/2013, styczeń 2014

Substancja	Refundacja w Polsce	W ramach:
		programu lekowego B.106. Profilaktyka reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców po przeszczepach lub u świadczeniobiorców otrzymujących leczenie związane z ryzykiem reaktywacji HBV (ICD-10 B 18.0, B 18.1, B 18.9, B 19.0, B 19.9, C 22.0, C 82, C 83, C 85, C 90.0, C 91, C 92, D 45, D 47, D 75, Z 94).
peginterferon alfa	TAK	programu lekowego B.1. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)

Źródło: opracowanie własne na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r.

Poniżej przedstawiono mechanizm działania i wskazania pegylowanego interferonu alfa-2a oraz tenofowiru zgodne z ChPL produktów leczniczych Pegasys i Viread. Viread został wybrany spośród innych leków gdzie substancję czynną stanowi tenofowir, ponieważ ten preparat był stosowany jako komparator w badaniu MYR202⁴⁰.

Peginterferon alfa⁴¹

- Mechanizm działania: „Pegylowana postać interferonu alfa-2a (Pegasys) powstaje w wyniku sprzężenia cząsteczki interferonu alfa-2a z cząsteczką PEG (bis-monometoksygliolu polietylenowego). Produkt Pegasys wykazuje w warunkach in vitro działanie przeciwwirusowe i antyproliferacyjne typowe dla interferonu alfa-2a.

Interferon alfa-2a jest sprzężony z bis-monometoksygliolem polietylenowymw sposób polegający na kowalencyjnym podstawieniu jednego mola polimeru/mol białka. Średnia masa cząsteczkowa wynosi około 60 000, z czego cząsteczka białkowa stanowi w przybliżeniu 20 000.”

- Wskazania:

- Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

Dorośli pacjenci: „Produkt Pegasys jest w skazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (pwzw B) z obecnością antygenu otoczki wirusa zapalenia wątroby typu B (ang-HBeAg) i bez, u dorosłych pacjentów ze skompensowaną chorobą wątroby, z oznakami replikacji wirusowej i z podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AIAT) lub z potwierdzonym histologicznie zapaleniem i (lub) włóknieniem wątroby.”

Dzieci i młodzież w wieku 3 lata i starszych: „Produkt Pegasys jest w skazany w leczeniu pwzw B obecnością antygenu otoczki wirusa zapalenia wątroby typu B (HBe-Ag) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lata i starszych, bez marskości wątroby, z dowodami replikacji wirusowej oraz utrzymującym się zwiększeniem aktywności AIAT w surowicy. W zakresie decyzji o rozpoczęciu leczenia u dzieci i młodzieży.”

- Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Dorośli pacjenci: „Pegasys jest wskazany w połączeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pwzw C) u pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby. Dane dotyczące skuteczności leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C dla różnych genotypów HCV.”

Dzieci i młodzież w wieku lat 5 i powyżej: „Produkt Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną wskazany jest w leczeniu dzieci w wieku 5 lat i starszych oraz młodzieży, chorych na pwzw C, wcześniej nieleczonych, i ze stwierdzonym HCV RNA. Podejmując decyzję o wdrożeniu leczenia skojarzonego u dzieci należy brać pod uwagę, że leczenie to może powodować zahamowanie wzrostu. Nie ma pewności, czy jest to proces odwracalny. Decyzję o rozpoczęciu leczenia należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie.”

W badaniu MYR203 pacjenci z grupy kontrolnej otrzymywali pegylowany interferon alfa 2a (PEG-IFN α), który jest stosowany u pacjentów z HDV zgodnie z zaleceniami aktualnych wytycznych terapeutycznych (EASL 2017).⁴²

Tenofowir (dizoproksyl tenofowiru):⁴³

- Mechanizm działania: „Fumaran dizoproksylu tenofowiru jest solą kwasu fumarowego prekursora leku dizoproksylu tenofowiru. Dizoproksyl tenofowiru jest wchłaniany i ulega przemianie do substancji czynnej –

⁴⁰ MYR202, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03546621>

⁴¹ ChPL Pegasys, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pegasys-epar-product-information_pl.pdf

⁴² EMA, Assessment report, Hepcludex, 28 May 2020

⁴³ ChPL Viread, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/viread-epar-product-information_pl.pdf

tenofowiru, który jest analogiem monofosforanu nukleozydu (nukleotydu). Następnie tenofowir ulega przemianie do czynnego metabolitu – difosforanu tenofowiru, obligatoryjnego terminatora łańcucha, z udziałem konstytutywnie ekspresowanych enzymów komórkowych. Wewnątrzkomórkowy okres półtrwania difosforanu tenofowiru wynosi 10 godzin w pobudzonych i 50 godzin w znajdujących się w stanie spoczynku jednojądrowych komórkach krwi obwodowej (PBMC, ang. peripheral blood mononuclear cells). Difosforan tenofowiru hamuje odwrotną transkryptazę HIV-1 i polimerazę HBV poprzez bezpośrednie konkutowanie o miejsce wiązania z naturalnym substratem deoksyrybonukleotydowym, a po wbudowaniu się do DNA, poprzez zakończenie łańcucha DNA. Difosforan tenofowiru jest słabym inhibitorem polimeraz komórkowych α , β oraz γ . Wyniki testów *in vitro* pokazały, że tenofowir w stężeniach do 300 $\mu\text{mol/l}$, nie wpływa na syntezę mitochondrialnego DNA ani na wytwarzanie kwasu mlekowego.”

- Wskazania:

- Zakażenie HIV-1:

„Produkt Viread 123 mg tabletki powlekane w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi, wskazany jest do leczenia zakażonych HIV-1 dzieci w wieku od 6 do <12 lat, o masie ciała od 17 kg do mniej niż 22 kg, z opornością na NRTI lub toksycznością uniemożliwiającą stosowanie leków pierwszego rzutu.

Podejmując decyzję o leczeniu produktem Viread pacjentów z zakażeniem HIV-1, uprzednio leczonych lekami przeciwretrowirusowymi, należy wziąć pod uwagę indywidualne badania oporności wirusowej i (lub) przebieg leczenia pacjentów.”

- Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B

„Produkt Viread 123 mg tabletki powlekane jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dzieci w wieku od 6 do <12lat, o masie ciała od 17 kg do mniej niż 22 kg:

- Z wyrównaną czynnością wątroby i z objawami aktywnej immunologicznie choroby, tzn. czynną replikacją wirusa i trwale zwiększoną aktywnością AlAT w surowicy lub potwierdzeniem stanu zapalnego stopnia umiarkowanego do ciężkiego i (lub)zwłóknienia w badaniu histologicznym. Przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu leczenia u dzieci „

W badaniu MYR202 pacjenci z grupy kontrolnej otrzymywali tenofowir w celu kontroli podstawowego zakażenia HBV.⁴⁴

WNIOSKI:

- Jako komparator zasadnym wydaje się użycie PegIFN α ze względu na zalecenia wytycznych klinicznych w aspekcie leczenia zarówno HDV, jak i HBV. W przypadku pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia PEG-IFN- α opcją terapeutyczną jest tenofowir.

5.1.2. Punkty końcowe:

MYR202: Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności - brak punktów końcowych odnoszących się do śmiertelności;
- Jakości życia - brak punktów końcowych odnoszących się do jakości życia;
- Wyleczenia - brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia;
- Surogatowych punktów końcowych (wybrane):
 - Negatywizacja (ang. negativation) HDV RNA lub zmniejszenie HDV RNA o $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml od wartości początkowej do 24 tygodnia,
 - Łączna odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako odpowiedź HDV RNA (znielowanie HDV RNA lub zmniejszenie o $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml) i prawidłowa aktywność ALT w 24. i 48. tygodniu leczenia (analiza w 48. tygodniu dodana do SAP),
 - Zmiany wartości ALT w 24. i 48. tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowych.

MYR203: Punkty końcowe odnoszące się do:

⁴⁴ EMA, Assessment report, Hepcludex, 28 May 2020

- Śmiertelności - brak punktów końcowych odnoszących się do śmiertelności;
- Jakości życia - brak punktów końcowych odnoszących się do jakości życia;
- Wyleczenia - brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia;
- Surogatowych punktów końcowych (wybrane):
 - Wystąpienie ujemnego wyniku reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) HDV RNA (negatywizacja HDV RNA) w 72. tygodniu (koniec okresu obserwacji);
 - Ujemny wynik PCR HDV RNA (negatywizacja HDV RNA) w 24. i 48. Tygodniu.
 - Normalizacja ALT w 24., 48. i 72. tygodniu.
 - Łączna odpowiedź na leczenie (negatywny wynik PCR HDV RNA i normalizacja ALT) w tygodniach 24, 48 i 72

5.1.3. Ocena jakości badania

Dokonano oceny wiarygodności (ryzyka błędu systematycznego) badań MYR202 i MYR203 według The Cochrane Collaboration. W badaniu MYR202 zidentyfikowano nieznanne ryzyko błędu w większości domen (4 z 7). W przypadku domen „Randomizacja” i „Kompletność danych” ryzyko oceniono jako niskie. W badaniu MYR203 3 domeny oceniono jako nieznanne ryzyko („Zaślepienie oceny wyników”, „Kompletność danych” i „Inne czynniki”) oraz 3 jako niskie („Randomizacja”, „Użycie kodu alokacji” i „Selektywne raportowanie wyników”). W obu badaniach domena „Zaślepienie badaczy i pacjentów” została oceniona jako ryzyko wysokie.

Tabela 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego według The Cochrane Collaboration (MYR202)

Domena	Ocena	Komentarz
Randomizacja	Niskie ryzyko	Randomizacja: 1:1:1:1. Dokonano stratyfikacji ze względu na: kraj (Rosja/Niemcy), podpisanie zgody na badanie farmakokinetyki (podbadanie) i obecność marskości wątroby.
Użycie kodu alokacji	Nieznanne ryzyko	Randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1:1:1 przy użyciu Interactive Web Response System (IWRS). Wstępna lista randomizacji oparta na wersji 4.0 protokołu badania została wygenerowana metodą permutowanych bloków. Po wdrożeniu wersji 5.0 protokołu badania klinicznego uwzględniającego badanie farmakokinetyki (PK), na listę randomizacji dla Rosji nałożono drugą randomizację. 25 pacjentom, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu PK, podano midazolam przed leczeniem, a następnie przydzielono ich losowo za pomocą IWRS do jednej z grup terapeutycznych Myrcludex B (grupy A-C) w stosunku 1:1:1. Pacjenci, którzy nie wyrazili zgody na badanie PK, zostali losowo przydzieleni do grup A-D w stosunku 1:1:1:1 bez użycia permutowanych bloków. Aby zwiększyć rekrutację do badania PK, liczby do randomizacji, które były powiązane z udziałem w badaniu PK, zostały przydzielone przede wszystkim w końcowej fazie badania z pominięciem kolejności liczb do randomizacji. Randomizacja w odniesieniu do wyrażenia zgody na badanie PK jest czynnikiem zakłócającym, prawdopodobnie kierującym pacjentów z lepszym ogólnym stanem zdrowia i wynikami klinicznymi do ramion z bulewirtem. Ponadto powiązanie liczb randomizacji z badaniem PK pod koniec badania jest zagrożone interwencją przy randomizacji, ponieważ można wtedy oczekiwać, że pacjenci włączeni w tym czasie otrzymają raczej bulewirtd, a nie ty ko tenofowir. Spośród 120 zrandomizowanych pacjentów ty ko 93 zostało losowo przydzielonych do wszystkich czterech badanych grup. Dlatego na tej podgrupie pacjentów przeprowadzono analizę wrażliwości post hoc. Randomizacja poza badaniem PK, po wersji 5.0 protokołu, została przeprowadzona bez użycia permutowanych bloków, co prawdopodobnie spowodowało niewielką nierównowagę w liczbie pacjentów w leczonych grupach. EMA Assessment report wskazuje, że nie ma to jednak znaczenia. Opis randomizacji i stratyfikacji odwołuje się do Planu Randomizacji, którego nie można znaleźć w pl ku wniosku. Szczegóły dostarczone na żądanie potwierdziły stratyfikację według trzech czynników: obecność marskości wątroby, kraj i badanie PK, jednak z niepewnością wokół grupy PK.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Wysokie ryzyko	Brak zaślepienia pacjentów i badaczy przed leczeniem (<i>open label trial</i>).

Domena	Ocena	Komentarz
Zaślepienie oceny wyników	Nieznane ryzyko	Nie odnaleziono informacji dotyczących zaślepienia oceny wyników.
Kompletność danych	Niskie ryzyko	<p>Wyniki badania zostały opublikowane na ClinicalTrials.gov.</p> <p>Schemat leczenia i liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa A: MXB 2 mg/dz. + TDF 245 mg (n=28) Grupa B: MXB 5 mg/dz. + TDF 245 mg (n=32) Grupa C: MXB 10 mg/dz. + TDF 245 mg (n=30) Grupa D: TDF 245 mg (n=28) <p>W badaniu 3 pacjentów przerwało leczenie: 1 pacjent otrzymujący dawkę 5 mg przerwał leczenie po 16 tygodniach leczenia; 2 pacjentów przerwało leczenie po 20 tygodniach leczenia: 1 otrzymujący dawkę 5 mg oraz 1 otrzymujący dawkę 10 mg.</p> <p>Przedwczesne wycofania z badania, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> grupa A: 0 (0%), grupa B: 3 (9,4%), grupa C: 2 (6,7%), grupa D: 5 (16,7%). <p>Analizie bezpieczeństwa i mITT poddano wszystkich 118 pacjentów. Analizie per-protocol poddano łącznie 92 pacjentów.*</p> <p>W badaniu nie odnotowano żadnych zgonów.</p>
Selektywne raportowanie wyników	Nieznane ryzyko	Protokół badania zatwierdziły niezależne komisje ds. oceny i etyki wszystkich uczestniczących instytucji. Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną świadomą zgodę.
Inne czynniki	Nieznane ryzyko	Sponsorem badania była grupa Hepatera Ltd.- partner MYR Pharmaceuticals. Główni badacze nie zostali zatrudnieni przez organizację sponsorującą badanie. Istnieje umowa między głównymi badaczami a sponsorem (lub jego agentami), która ogranicza prawa badaczy do omawiania lub publikowania wyników badań po ich zakończeniu.

mITT – modified intention-to-treat, MXB – Myrcludex B (bulewiryd), TDF – tenofovir

* Analizie mITT poddano wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Analiza per-protocol obejmowała pacjentów z zakresu analiz mITT, którzy ukończyli 24-tygodniowy okres leczenia z wynikami skuteczności w tygodniu 24 i dla których nie zgłoszono żadnych większych odchyłeń od protokołu.

Źródło: opracowanie własne na podstawie: EMA, Assessment report, Hepcludex, 28 May 2020, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03546621> [data dostępu: 02.02.2021]

Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego według The Cochrane Collaboration (MYR203)

Domena	Ocena	Komentarz
Randomizacja	Niskie ryzyko	Randomizacja: 1:1:1:1.
Użycie kodu alokacji	Niskie ryzyko	<p>Pacjenci zostali przydzieleni losowo (1:1:1:1) przy użyciu oddzielnych list randomizacyjnych. Randomizacja została przeprowadzona przy użyciu systemu Interactive Web Response System (IWRS) dostarczonego przez firmę DataMATRIX.</p> <p>Badanie rozpoczęło się tylko od grup A-C przy użyciu oprogramowania do przypisania pacjentów do grup B i C, jeśli podpisali zgodę na badanie PK. Lista randomizacyjna zawierała grupy A-D, ale grupa D została zablokowana w systemie. W momencie zatwierdzenia nowszej wersji 2.0 protokołu, grupa D została odblokowana do kolejnej randomizacji pacjentów do czterech grup A-D. Randomizacja w odniesieniu do wyrażenia zgody na udział w badaniu PK może być czynnikiem zakłócającym, prawdopodobnie kierując pacjentów o lepszym ogólnym stanie zdrowia i wynkach klinicznych do ramion z bulewirydem.</p>
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Wysokie ryzyko	Brak zaślepienia przydziału pacjentów do grup badanych (<i>open label trial</i>).
Zaślepienie oceny wyników	Nieznane ryzyko	Brak informacji.
Kompletność danych	Nieznane ryzyko	<p>Ostateczne wyniki nie zostały jeszcze opublikowane na ClinicalTrials.gov.</p> <p>Należy zauważyć, że pierwotnie badanie MYR203 zaprojektowane było jako badanie 6-ramienne [A: PEG-IFN (180 µg), B: MXB (2 mg) + PEG-IFN (180 µg), C: MXB (5 mg) + PEG-IFN (180 µg), D: MXB (2 mg), E: MXB (10 mg) + PEG-IFN (180 µg), F: MXB (10 mg) + tenofovir (300 mg)]. Nie odnaleziono przyczyny zmiany projektu badania.</p> <p>Dane z EPAR – schemat leczenia i liczba pacjentów (N=60):</p>

Domena	Ocena	Komentarz
		<ul style="list-style-type: none"> Grupa A: PEG-IFN 180 µg (n=15) Grupa B: MXB 2 mg + PEG-IFN 180 µg (n=15) Grupa C: MXB 5 mg + PEG-IFN 180 µg (n=15) Grupa D: MXB 2 mg (n=15) <p>1 pacjent otrzymujący dawkę 2 mg przerwał leczenie po 24 tygodniach. W żadnym z prowadzonych ani trwających badań nie odnotowano żadnych zgonów.</p>
Selektywne raportowanie wyników	Niskie ryzyko	Wyniki w zakresie kluczowych punktów końcowych zdefiniowanych w EMA Assessment report i na clinicaltrials.gov zostały przedstawione i opisane w EMA Assessment report.
Inne czynniki	Nieznane ryzyko	Sponsorem badania była grupa Hepatera Ltd.- partner MYR Pharmaceuticals.

MXB – Myrcludex B (bulewiryd)

PEG-IFN – peginterferon alfa

TDF – tenofovir

Źródło: Opracowanie własne na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02888106>, oraz EMA, Assessment report, Hepcludex, 28 May 2020.

5.1.4. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Ograniczenia badań zidentyfikowane przez Agencję:

Tabela 11. Ograniczenia badań MYR202 i MYR203

MYR202	MYR203
Badania „open label”, czyli nie zaślepiono przydziału pacjentów do grup badanych.	
EMA, Assessment report wskazuje, że w żadnym z badań randomizacja nie była całkowicie neutralna. W badaniu MYR202 część pacjentów (n=25) rozdzielono do grup badanych z terapią bulewirydem i tenofowirem, nie do ramienia kontrolnego (z samym tenofowirem). Z tego względu prawdopodobnie pacjenci z lepszym ogólnym stanem zdrowia i wynkami klinicznymi byli kierowani do ramion z bulewirydem. EMA wskazuje, że analogiczna sytuacja mogła mieć miejsce w badaniu MYR203, kierując pacjentów z lepszym ogólnym stanem zdrowia do ramion z bulewirydem w skojarzeniu z PEG-IFN-alfa.	
Wg EMA, Assessment report charakterystyka wyjściowa pacjentów wydaje się porównywalna między badanymi grupami, ale grupa A ma większy odsetek kobiet [gr. A: 13 (46,4%), gr. B: 11 (34,4%), gr. C: 7 (23,3%), gr. D: 8 (28,6%)], niższe poziomy ALT [wartości średnie (SD): gr. A: 97,1 U/ml (65,2), gr. B: 123,1 U/ml (80,2), gr. C: 122,7 U/ml (84,1), gr. D: 118,6 U/ml (87,6)] i nieco lepsze wyniki elastografii wątroby.	
EMA, Assessment report wskazuje, iż porównując czas trwania wcześniejszej terapii analogami nukleotydów/-zydów, grupa kontrolna z tenofowirem odbiega od grup z bulewirydem, wskazując, że randomizacja nie była wystarczająca, aby zrównoważyć ten parametr. Jednakże, brak równowagi wydaje się być zdarzeniem losowym i nie oczekuje się, aby wpłynął na wyniki badania.	
<ul style="list-style-type: none"> EMA, Assessment report wskazuje, że wystąpił pewien brak równowagi między ramionami leczenia pod względem odsetka przedwczesnych wycofań z badania, a więcej danych brakowało w grupie kontrolnej. <p>Przedwczesne wycofania z badania, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> grupa A: 0 (0%), grupa B: 3 (9,4%), grupa C: 2 (6,7%), grupa D: 5 (16,7%). 	
<ul style="list-style-type: none"> Okres obserwacji po zakończeniu leczenia MXB: 24 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> Okres obserwacji po zakończeniu leczenia: 24 tyg.

MXB – Myrcludex B (bulewiryd)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EMA, Assessment report, Hepcludex, 28 May 2020.

Wnioski:

- Podstawowy problem metodologicznym stanowią punkty końcowe, które nie odnoszą się bezpośrednio do zgonu, marskości czy raka wątroby (tzw. istotne klinicznie punkty końcowe), dlatego punkty końcowe przyjęte w badaniach powinny być traktowane jako punkty surogatowe.
- Krótki czas obserwacji.
- W badaniu nie zastosowano zaślepienia, a pod względem niektórych parametrów randomizacja nie była w pełni zrównoważona.
- Niska liczebność populacji (w MYR202 N=118, w MYR203 N=90).
- Główna analiza skuteczności została przeprowadzona na podstawie zestawu analiz mITT. Analizę mITT (ang. modified intention-to-treat) zdefiniowano jako wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy

otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Wg EMA Assessment report⁴⁵, taka analiza nie jest uważana za kwestię mającą duży wpływ, ponieważ tylko 2 pacjentów (w grupie kontrolnej) nie otrzymało badanego leku i wykluczenie tych pacjentów z zestawu analiz mITT zapewnia konserwatywne podejście w analizie porównawczej.

5.1.5. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Odstąpiono od modelowania ze względu na niedostępność danych umożliwiających wiarygodne oszacowania.
- W badaniu posłużono się surogatowymi punktami końcowymi. Nie jest znany optymalny czas trwania terapii, ani rzeczywista skuteczność kliniczna.

5.2. Podsumowanie jakości materiału dowodowego

- Badania rejestracyjne wykazały, że bulewirtyd nie wywołuje trwałej odpowiedzi wirusologicznej po zakończonym leczeniu (które trwało 24 tyg. w badaniu MYR202 i 48 tyg. (+ 24 tyg. obserwacji po zakończeniu leczenia w badaniu MYR203), w związku z czym terapia powinna być ciągła. Nie jest znany optymalny czas trwania leczenia i należy je kontynuować dopóki przynosi korzyści kliniczne.
- Można założyć że wymagane byłoby stosowanie wieloletniego leczenia, jednakże problemem mogą być pojawiające się działania niepożądane oraz uciążliwość wieloletniego leczenia. Dodatkową wątpliwością jest utrzymanie aktywności leku w tak długim czasie oraz możliwość pojawienia się oporności na lek.
- W badaniach nie zastosowano zaślepienia, a procedura randomizacji nie była w pełni zrównoważona.

⁴⁵ EMA, Assessment report, Hepcludex, 28 May 2020

6. Ocena siły interwencji

6.1. Ocena skuteczności klinicznej

Tabela 12. Częstotliwość (liczba i % pacjentów) odpowiedzi HDV RNA i normalizacji ALT (MYR202)

Odpowiedź pod względem RNA HDV	Grupa A: (N=28) MXB 2 mg + TDF	Grupa B: (N=32) MXB 5 mg + TDF	Grupa C: (N=30) MXB 10 mg + TDF	Grupa D: (N=28) TDF
Pacjenci z niewykrywalnym RNA HDV lub zmniejszeniem o $\geq 2\log_{10}$ w tygodniu 24. w porównaniu z punktem początkowym	15 53,6% (95%CI: 33,9%, 72,5%)	16 50,0% (95%CI: 31,9%, 68,1%)	23 76,7% (95%CI: 57,7%, 90,1%)	1 3,6% (95%CI: 0,1%, 18,3%)
Różnica w proporcjach pacjentów z odpowiedzią (H0)*	0,5 (95%CI: 0,2712, 0,6943) p=0,001	0,4643 (95%CI: 0,2438, 0,6528) p=0,001	0,7310 (95%CI: 0,5133, 0,8782) p=0,001	
Odpowiedź RNA w tygodniu 48.	W 48. tygodniu po rozpoczęciu leczenia, po zaprzestaniu podawania bulewirydu, poziomy HDV RNA wzrosł do wartości zbliżonych sprzed rozpoczęcia badania, bez istotnej różnicy między grupami z bulewirydem w połączeniu z tenofowirem a grupą otrzymującą tylko tenofowir.**			
Łączna odpowiedź: Pacjenci z niewykrywalnym RNA HDV lub zmniejszeniem o $>2\log_{10}$ oraz prawidłową aktywnością ALT w tygodniu 24.	6 21,4% (95%CI: 8,3%, 41,0%)	9 28,1% (95%CI: 13,7%, 46,7%)	11 36,7% (95%CI: 19,9%, 56,1%)	0 0,0% (95%CI: 0,0%, 12,3%)
Łączna odpowiedź w tygodniu 48.	2 7,1% (95%CI: 0,9%, 23,5%)	1 3,1% (95%CI: 0,1%, 16,2%)	1 3,3% (95%CI: 0,1%, 17,2%)	0 0,0% (95%CI: 0,0%, 12,3%)
	W 48. tygodniu nie wykazano różnic w odsetku pacjentów pod względem łącznej odpowiedzi na leczenie między grupami leczonymi bulewirydem w połączeniu z tenofowirem a grupą otrzymującą tylko tenofowir.***			
Pacjenci, u których aktywność ALT powróciła do normy (definiowana jako wartości ALT ≤ 31 j./l dla kobiet i ≤ 41 j./l dla mężczyzn) w tygodniu 24.	12 42,9% (95%CI: 24,5%, 62,8%)	16 50,0% (95%CI: 31,9%, 68,1%)	12 40,0% (95%CI: 22,7%, 59,4%)	2 7,1% (95%CI: 0,9%, 23,5%)
ALT w tygodniu 48.	W 48. tygodniu nie wykazano istotnej różnicy w odsetku pacjentów z prawidłowymi wartościami ALT między leczonymi grupami.			

Źródło: EMA, Assessment report, Hepcludex, 28 May 2020

ChPL Hepcludex https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hepcludex-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 21.12.2020]

* H0 (hipoteza zerowa): brak klinicznie istotnych różnic w proporcji odpowiedzi HDV RNA w 24. tygodniu w porównaniu z grupą kontrolną (TDF)

** EMA, Assessment report, Hepcludex, 28 May 2020, str. 71

*** EMA, Assessment report, Hepcludex, 28 May 2020, str. 75

MXB - Myrcludex B (bulewiryd), TDF - tenofowir

Pierwszorzędowy punkt końcowy osiągnięto u 53,6% pacjentów leczonych bulewirydem w dawce dobowej proponowanej przez wnioskodawcę wynoszącej 2 mg w połączeniu z tenofowirem, co przewyższa wynik w grupie leczonej samym tenofowirem. Nie ma pewności co do względnej skuteczności dawki 2 mg, biorąc pod uwagę, że wyjściowa aktywność ALT jest niższa w tej grupie, co pokazuje, że badanie nie jest wystarczająco duże, aby uzyskać zrównoważoną randomizację.

Łączną odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako spełnienie dwóch kryteriów (i) zniwelowanie HDV RNA lub zmniejszenie HDV RNA o $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml oraz (ii) normalizacja poziomu ALT. W 24. tygodniu odsetek pacjentów z łączną odpowiedzią na leczenie był istotnie statystycznie wyższy we wszystkich grupach otrzymujących bulewiryd + tenofowir w porównaniu z leczeniem samym tenofowirem (mITT; p < 0,05) (Tabela 12). W 48.

tygodniu nie zaobserwowano znaczącej różnicy w odsetku pacjentów uzyskujących łączną odpowiedź na leczenie między grupami leczonymi bulewiryd i grupą otrzymującą tylko tenofovir.

Analiza podgrup pacjentów z marskością wątroby wykazała, że łączną odpowiedź na leczenie w 24. tygodniu osiągnęło 20,0% (3/15) pacjentów w grupie z dawką 2 mg, 26,7% (4/15) w grupie z dawką 5 mg i 56,3% (9/16) w grupie z dawką 10 mg. Nie zaobserwowano takiej odpowiedzi w grupie stosującej wyłącznie tenofovir. W 48. tygodniu nie zaobserwowano łącznej odpowiedzi na leczenie skojarzone w żadnej z leczonych grup.

Wraz z odpowiedzią wirusologiczną, lepszą odpowiedzią biochemiczną obserwuje się w grupach bulewirydu w porównaniu do grupy przyjmującej sam TDF, przy czym 40-50% pacjentów w każdej z grup bulewirydu normalizuje poziom ALT po 24 tygodniach leczenia w porównaniu z 7% pacjentów z TDF (mITT; p <0,05) (Tabela 12), co sugeruje zmniejszenie martwiczego zapalenia wątroby w grupach pacjentów otrzymujących bulewiryd. W 48. tygodniu nie wykazano istotnej różnicy w odsetku pacjentów z prawidłowymi wartościami ALT między leczonymi grupami.

W przypadku pacjentów z marskością wątroby normalizacja ALT w 24. tygodniu wystąpiła u 40,0% (6/15) pacjentów zarówno w grupie z dawką 2 mg, jak i w grupie z dawką 5 mg, oraz u 56,3% (9/16) pacjentów w grupie z dawką 10 mg, co sugeruje zmniejszenie martwiczego zapalenia wątroby w grupach bulewirydy. U osób leczonych samym tenofowirem nie uzyskano normalizacji aktywności ALT. W 48. tygodniu nie wykazano istotnej różnicy w odsetku pacjentów z prawidłowymi wartościami ALT między grupami leczonymi.

Brakuje spójności między odpowiedzią wirusologiczną i biochemiczną, co kwestionuje mechanizm zmniejszania aktywności ALT i ekstrapolacji na oczekiwane długoterminowe korzyści kliniczne (Tabela 12).

Chociaż czas trwania leczenia w badaniu MYR202 wynosił 24 tygodnie, wykazano, że nie wywołuje to trwałej odpowiedzi wirusologicznej po zakończonym leczeniu. Dlatego badanie to jest reprezentatywne dla strategii ciągłego leczenia przez nieokreślony czas, tak jak w przypadku leczenia analogami nukleozydów/-tydów przewlekłego zapalenia wątroby typu B.⁴⁶

Jak wskazują bardzo niskie poziomy DNA wirusa HBV podczas badania, leczenie podstawowe TDF we wszystkich grupach jest już bardzo skuteczne w tym aspekcie. Wydaje się, że w ramach czasowych badania MYR202 dodanie bulewirydu do tenofowiru nie zapewnia dodatkowego działania wirusologicznego przeciw HBV.⁴⁷

Tabela 13. Odpowiedź HDV RNA w 24., 48. i 72. tygodniu, definiowana jako wartość HDV RNA poniżej dolnego poziomu wykrywalności, który wynosi 10 (MYR203)

Odpowiedź HDV RNA	PEG-IFN (N=15)	MXB 2 mg + PEG-IFN (N=15)	MXB 5 mg + PEG-IFN (N=15)	MXB 2 mg (N=15)
Liczba i % pacjentów z odpowiedzią:				
24. tydzień	1 6,7% (95%CI: 0,2%, 31,9%)	9 60,0% (95%CI: 32,3%, 83,7%) p=0,0052	9 60,0% (95%CI: 32,3%, 83,7%) p=0,0052	2 13,3% (95%CI: 1,7%, 40,5%) p=1,0
48. tydzień	2 13,3% (95%CI: 1,7%, 40,5%)	12 80,0% (95%CI: 51,9%, 95,7%) p=0,0007	13 86,7% (95%CI: 59,5%, 98,3%) p=0,0001	2 13,3% (95%CI: 1,7%, 40,5%) p=1,0
72. tydzień	0 0% (95%CI: 0,0%, 21,8%)	8 53,3% (95%CI: 26,6%, 78,7%) p=0,0022	4 26,7% (95%CI: 7,8%, 55,1%) p=0,996	1 6,7% (95%CI: 0,2%, 31,9%) p=1,0

MXB – Myrcludex B (bulewiryd)

Źródło: EMA, Assessment report, Hepcludex, 28 May 2020

Tabela 14. Normalizacja ALT w 24., 48. i 72. tygodniu (MYR203)

Normalizacja ALT	PEG-IFN (N=15)	MXB 2 mg + PEG-IFN (N=15)	MXB 5 mg + PEG-IFN (N=15)	MXB 2 mg (N=15)
Liczba i % pacjentów z normalizacją (%):				
24. tydzień	0 0% (95%CI: 0,0%, 21,8%)	1 6,7% (95%CI: 0,2%, 31,9%)	3 20,0% (95%CI: 4,3%, 48,1%)	9 (z 14) 64,3% (95%CI: 35,1%, 87,2%)

⁴⁶ EMA, Assessment report, Hepcludex, 28 May 2020

⁴⁷ EMA, Assessment report, Hepcludex, 28 May 2020

Normalizacja ALT	PEG-IFN (N=15)	MXB 2 mg + PEG-IFN (N=15)	MXB 5 mg + PEG-IFN (N=15)	MXB 2 mg (N=15)
		p=1,0	p=0,2241	p=0,0002
48. tydzień	4 26,7% (95%CI: 7,8%, 55,1%)	4 26,7% (95%CI: 7,8%, 55,1%) p=1,0	7 46,7% (95%CI: 21,3%, 73,4%) p=0,4497	11 73,7% (95%CI: 44,9%, 92,2%) p=0,0268
72. tydzień	1 (z 10) 10% (95%CI: 0,3%, 44,5%)	7 (z 13) 53,8% (95%CI: 25,1%, 80,8%) p=0,0743	5 33,3% (95%CI: 11,8%, 61,6%) p=0,3449	3 (z 13) 23,1% (95%CI: 5,0%, 53,8%) p=0,6036

MXB – Myrcludex B (bulewiryd)

Źródło: EMA, Assessment report, Hepcludex, 28 May 2020

Tabela 15. Łączna odpowiedź (ujemny HDV RNA i normalizacja ALT) w 24., 48. i 72. tygodniu (MYR203)

Łączna odpowiedź	PEG-IFN (N=15)	MXB 2 mg + PEG-IFN (N=15)	MXB 5 mg + PEG-IFN (N=15)	MXB 2 mg (N=15)
Liczba i % pacjentów z łączną odpowiedzią (%):				
24. tydzień	0 0% (95%CI: 0,0%, 21,8%)	1 6,7% (95%CI: 0,2%, 31,9%) p=1,0	3 20,0% (95%CI: 4,3%, 48,1%) p=0,2241	2 13,3% (95%CI: 1,7%, 40,5%) p=0,4828
48. tydzień	1 6,7% (95%CI: 0,2%, 31,0%)	3 20,0% (95%CI: 4,3%, 48,1%) p=0,5977	5 33,3% (95%CI: 11,8%, 61,6%) p=1686	2 13,3% (95%CI: 1,7%, 40,5%) p=1,0
72. tydzień	0 0% (95%CI: 0,0%, 21,8%)	7 46,7% (95%CI: 21,3%, 73,4%) p=0,0063	2 13,3% (95%CI: 1,7%, 40,5%) p=0,4828	1 6,7% (95%CI: 0,2%, 31,9%) p=1,0

MXB – Myrcludex B (bulewiryd)

Źródło: EMA, Assessment report, Hepcludex, 28 May 2020

Skuteczność leczenia skojarzonego bulewirydu + PEG-IFN wydaje się większa niż w przypadku monoterapii PEG-IFN lub bulewirydem. Jednak analizując dane po 72 tygodniach, wyniki są wątpliwe. Żaden z pacjentów w grupie kontrolnej PEG-IFN nie wykazywał długotrwałej łącznej odpowiedzi, podczas gdy u części pacjentów, leczonych bulewirydem + PEG-IFN, taka odpowiedź wystąpiła. Obecnie nie ma wystarczających danych na poparcie długotrwałego efektu po przebytych leczeni bulewirydem w połączeniu z PEG-IFN.

Biorąc pod uwagę poważne zastrzeżenia metodologiczne, wnioskowanie nt. korzyści ze stosowania bulewirydu w jednorazowym cyklu, w postaci monoterapii lub w połączeniu z PEG-IFN, jest obarczone bardzo dużą niepewnością.

W porównaniu z ramieniem PEG-IFN, grupa monoterapii bulewirydem wykazuje statystycznie istotną różnicę w odsetku osób z normalizacją ALT w 24 tyg. leczenia (Tabela 14). Nie obserwuje się tego w grupach leczonych bulewirydem + PEG-IFN, prawdopodobnie z powodu prozapalnego efektu interferonu. Po 24 tygodniach po leczeniu (tydzień 72.) istnieje liczbowo wyższy, ale nieistotny odsetek osób z odpowiedzią w grupie otrzymującej 2 mg bulewirydu + PEG-IFN (53,8%), ale zgodnie z odpowiedzią wirusologiczną, w grupie otrzymującej 5 mg bulewirydu + PEG-IFN skuteczność jest niższa (33,3%).⁴⁸

Badanie MYR203 wskazuje, że przeciwwirusowe działanie bulewirydu w trwającej terapii jest podobne do działania PEG-IFN, który, choć nie jest zatwierdzony przez organ regulacyjny, jest zalecany w wytycznych leczenia opartych na nielicznych danych potwierdzających takie działanie przeciwwirusowe. Ponadto 9/15 pacjentów leczonych tylko 2 mg bulewirydu wykazywało znormalizowaną aktywność ALT w 24. tygodniu, a 11/15 pacjentów w 48. tygodniu (koniec terapii) (Tabela 14). Zatem wyniki tego badania potwierdzają odkrycie z badania MYR202 wskazujące, że dawka 2 mg bulewirydu może przynieść korzyści kliniczne.

Wg raportu EMA⁴⁹:

- I. Pomimo znacznych braków MYR202 i MYR203, dane uważa się za wystarczające do ustalenia przeciwwirusowego działania bulewirydu. Chociaż wydaje się, że istnieje zależność dawka-odpowiedź od 2 mg do 10 mg w odniesieniu do skuteczności przeciwwirusowej, nie jest jasne, czy przekłada się to na

⁴⁸ EMA, Assessment report, Hepcludex, 28 May 2020

⁴⁹ EMA, Assessment report, Hepcludex, 28 May 2020

wyższe wskaźniki normalizacji ALT. Ponadto, niezrównoważona randomizacja w odniesieniu do wyjściowej wartości ALT utrudnia pełne zrozumienie względnej skuteczności 2 mg i 10 mg.

- II. Można wyciągnąć wniosek, że dawka 2 mg bulewirydu wykazuje działanie przeciwwirusowe. Ma również wpływ na wskaźniki normalizacji ALT, która jest akceptowalnym substytutem korzyści klinicznej w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby, gdyż wskazuje na zmniejszenie lub ustąpienie martwicy zapalnej, która jest przyczyną postępu włóknienia. Dawka 2 mg nie jest optymalna z punktu widzenia skuteczności, ale ogólne ryzyko rozwoju oporności wydaje się niskie. Najwyższy wskaźnik odpowiedzi uzyskano u pacjentów przyjmujących bulewiryd w dawce 10 mg (76,7%), jednakże dane są niewystarczające do potwierdzenia bezpieczeństwa dawek 5 mg lub 10 mg.⁵⁰

UWAGI:

- Do badania MYR202 kwalifikowani byli:
 - pacjenci, którzy przebyli leczenie nukleotydem/analogiem nukleozydu w ciągu co najmniej 12 tygodni przed planowanym rozpoczęciem badanego leczenia lub pacjenci gotowi do przyjmowania Tenofowiru przez co najmniej 12 tygodni przed planowanym rozpoczęciem badanego leczenia.
 - pacjenci z marskością wątroby, niezależnie od wcześniejszego leczenia interferonem;
 - pacjenci bez marskości wątroby, u których nie powiodło się wcześniejsze leczenie interferonem lub u których takie leczenie było przeciwwskazane.

Z badania MYR203 wykluczani byli:

- pacjenci, u których zastosowano terapię przeciwwirusową w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B z HDV w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

WNIOSKI:

- W badaniu MYR202 istotność statystyczną wykazano w zakresie następujących punktów końcowych: proporcja pacjentów z niewykrywalnym RNA HDV lub zmniejszeniem o $\geq 2\log_{10}$ w tygodniu 24. W porównaniu z punktem początkowym,
- W badaniu MYR203 wyniki istotne statycznie uzyskano dla:
 - grup terapii skojarzonej MXB 2 mg lub MXB 5 mg z PEG-IFN w zakresie ujemnego wyniku reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) HDV RNA (negatywizacja HDV RNA) w 24. i 48. tygodniu,
 - grupy terapii skojarzonej MXB 2 mg z PEG-IFN w zakresie ujemnego wyniku reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) HDV RNA (negatywizacja HDV RNA) w 72. tygodniu obserwacji,
 - grupy z monoterapią MXB 2 mg w zakresie normalizacji ALT w 24. tygodniu obserwacji,
 - grupy terapii skojarzonej MXB 2 mg + PEG-IFN w zakresie łącznej odpowiedzi na leczenie (tj. negatywny wynik PCR HDV RNA i normalizacja ALT) 72. tygodniu obserwacji.
- W badaniu MYR202, po 24 tyg. terapii u 53,6% pacjentów z grupy A (MXB 2 mg + TDF) uzyskano odpowiedź w zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego (tj. pacjenci z niewykrywalnym RNA HDV lub zmniejszenie o $\geq 2\log_{10}$ w tygodniu 24. w porównaniu z punktem początkowym) względem grupy kontrolnej (monoterapia TDF). Wykazano istotność statystyczną dla różnicy w proporcjach pacjentów z odpowiedzią ($p < 0,001$). W 48 tyg. obserwacji, czyli 24 tyg. po zakończeniu przyjmowania bulewirydu, poziom HDV RNA wzrósł do wartości zbliżonych sprzed rozpoczęcia badania.
- W badaniu MYR203, ujemny wynik PCR na obecność HDV RNA uzyskano u 60% pacjentów leczonych MXB 2 mg + PEG-IFN w 24 tyg. terapii ($p < 0,05$). W tej samej grupie, po 48 tyg. terapii, ujemny wynik otrzymano u 80% ($p < 0,05$), a po 72 tyg. (czyli 24 tyg. po zakończeniu przyjmowania terapii) – u 53,3% pacjentów ($p < 0,05$). W przypadku pozostałych wyników, nie uzyskano istotności statystycznej.
- Wykazano, że leczenie trwające 24 tyg. nie wywołuje trwałej odpowiedzi wirusologicznej po zakończonym leczeniu. Wg raportu EMA, powinna zostać przyjęta strategia ciągłego leczenia przez nieokreślony czas. Problem stanowi brak jednoznacznych dowodów na utrzymywanie się długookresowych efektów klinicznych.

⁵⁰ EMA, Assessment report, Hepcludex, 28 May 2020

6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

MYR202:

Bulewirtyd był dobrze tolerowany. Oprócz wzrostu kwasów żółciowych nie zidentyfikowano powtarzającego się AE dla bulewirydu. Po odstawieniu bulewirydu, dwa zaostrzenia zapalenia wątroby zgłoszono jako SAE. Napady ALT nie były związane ze wzrostem bilirubiny i ustępowały bez interwencji. Poziom kwasów żółciowych powrócił do wartości wyjściowych w pierwszym tygodniu obserwacji.⁵¹

MYR203:

Bulewirtyd było dobrze tolerowany przy 155 AE związanych z lekiem do tygodnia 72 (łagodne n=122, umiarkowane n=28, ciężkie n=5), głównie spowodowane zwiększeniem całkowitej ilości soli żółciowych. Większość AE (n=524) była związana z PEG IFN α . Dwa SAE (przetoka odbytu i zapalenie odbytu) wystąpiły u jednego pacjenta ramienia B w trakcie obserwacji, niezwiązane z bulewirydem. Wszystkie zdarzenia niepożądane ustąpiły bez następstw; sole żółciowe powróciły do poziomu wyjściowego w 50 tygodniu obserwacji.⁵²

Połączona analiza bezpieczeństwa:

Ogółem u 106 ze 135 pacjentów (78,5%) wystąpiło 816 zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE) podczas ≥ 24 tygodni leczenia. Monoterapię bulewirydem podano 105 ze 135 pacjentów włączonych do zintegrowanej analizy, z których 77 pacjentów (73,3%) doświadczyło 472 TEAE. Terapię skojarzoną bulewirydem i PEG IFN α podano 30 ze 135 pacjentów, z których 29 (96,7%) pacjentów zgłosiło 344 TEAE. W związku z tym częstość TEAE w terapii skojarzonej jest wyższa w porównaniu do schematu leczenia monoterapią.

Większość TEAE związanych z bulewirydem w monoterapii była łagodna (n=215) i umiarkowana (n=44). Pięciu pacjentów doświadczyło 9 ciężkich AE. Zbliżony profil bezpieczeństwa obserwowano w przypadku schematu leczenia skojarzonego, TEAE związane z bulewirydem były w większości łagodne (n=47) i umiarkowane (n=21), z dwoma ciężkimi TEAE (zwiększenie aktywności AIAT i całkowity wzrost kwasów żółciowych). W TEAE związanych z bulewirydem, zwiększenie całkowitego stężenia kwasów żółciowych było zgłaszane jako najczęściej występujące TEAE związane z bulewirydem, ze 123 zdarzeniami spośród wszystkich 338 TEAE.

Najczęściej występującym TEAE był wzrost stężenia kwasu żółciowego, następnie zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (zwiększenie aktywności ALT i AST) oraz nieprawidłowości w badaniach hematologicznych (trombocytopenia, neutropenia, leukopenia). Częstość incydentów hematologicznych była większa w grupie leczenia skojarzonego.

Większość przypadków zwiększenia aktywności ALT odnotowanych w badaniach klinicznych z bulewirydem wystąpiło po leczeniu i prawdopodobnie było związane z nawrotem wiremii i zaostrzeniem zapalenia wątroby po odstawieniu bulewirydu. W trakcie leczenia u większości pacjentów obserwowano raczej zmniejszenie aktywności ALT. Warto zauważyć, że 55 AE „zwiększona aktywność ALT” była odnotowana u 39 pacjentów narażonych na bulewiryd w badaniach MYR202 i MYR203. Jednak tylko 4 reakcje (3 łagodne, jedna umiarkowana) u 3 pacjentów zgłoszono podczas leczenia bulewirydem w badaniu MYR202 i tylko jedną z nich (umiarkowaną) uznano za powiązane do bulewirydu. W badaniu MYR203 ogólna liczba przypadków zwiększenia aktywności ALT w trakcie leczenia była większa (16 zdarzeń niepożądanych u 12 pacjentów), jednak, jest to związane z jednoczesnym podawaniem peginterferonu. Dwie reakcje (łagodne i umiarkowane) odnotowano w grupie monoterapii bulewirydem w badaniu MYR203.⁵³

W badaniu MYR202 3 pacjentów przerwało leczenie: 1 pacjent otrzymujący dawkę 5 mg przerwał leczenie po 16 tygodniach leczenia; 1 pacjent otrzymujący dawkę 5 mg przerwał leczenie po 20 tygodniach leczenia; 1 pacjent otrzymujący dawkę 10 mg przerwał leczenie po 20 tygodniach leczenia. W badaniu MYR203 1 pacjent otrzymujący dawkę 2 mg przerwał leczenie po 24 tygodniach.

W żadnym z prowadzonych ani trwających badań nie odnotowano żadnych zgonów.⁵⁴

⁵¹ https://www.researchgate.net/publication/324698205_Final_results_of_a_multicenter_open-label_phase_2b_clinical_trial_to_assess_safety_and_efficacy_of_Myrccludex_B_in_combination_with_Tenofovir_in_patients_with_chronic_HBVHDV_co-infection

⁵² https://www.researchgate.net/publication/332444789_GS-13-Final_results_of_a_multicenter_open-label_phase_2_clinical_trial_MYR203_to_assess_safety_and_efficacy_of_myrccludex_B_in_cwith_PEG-interferon_Alpha_2a_in_patients_with_chronic_HBVHDV_co-infection

⁵³ EMA, Assessment report, Hepcludex, 28 May 2020

⁵⁴ EMA, Assessment report, Hepcludex, 28 May 2020

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i podmiot odpowiedzialny został zobligowany do przeprowadzenia poniższych badań klinicznych zgodnie z określonym harmonogramem:

Tabela 16. Przyszłe badania kliniczne bulewirydu

Opis	Termin
Zebranie danych z uczestnictwa w rejestrze MYR-HDV	-
MYR204 — wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne fazy IIb oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bulewirydu w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa-2a u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu D	28 lutego 2023 r.
MYR301 — wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bulewirydu u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu D	28 lutego 2025 r.

Źródło: ChPL Hepcludex https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hepcludex-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 21.12.2020]

UWAGI:

- W obu badaniach, łącznie pięciu pacjentów doświadczyło 9 ciężkich AE.
- W trakcie terapii bulewirydem u części pacjentów zaobserwowano spadek aktywności ALT, jednakże po odstawieniu leku, aktywność ALT wzrosła co prawdopodobnie było związane z nawrotem wirerii i zaostrzeniem zapalenia wątroby po odstawieniu bulewirydu. Jako niepokojące objawy należy uznać: wzrost stężenia kwasów żółciowych, zaburzenia hematologiczne i pogorszenie stanu po odstawieniu. Wskazuje to, że lek nie daje gwarancji możliwości utrzymania długotrwałego, wieloletniego działania wirusostatycznego.
- Odnotowane SAE po odstawieniu bulewirydu mogą wskazywać, że w przypadku wdrożenia długotrwałej terapii u większej liczby pacjentów, może wystąpić konieczność przerwania leczenia.
- Zbyt mała próba badanych do oceny bezpieczeństwa, zwłaszcza do określenia rzadkich zdarzeń niepożądanych.
- Zbyt krótki czas obserwacji aby móc określić zdarzenia niepożądane występujące w długim okresie czasowym.

6.3. Podsumowanie siły interwencji

Skuteczność:

Badania rejestracyjne wykazały, że bulewiryd nie wywołuje trwałej odpowiedzi wirusologicznej po zakończonym leczeniu, w związku z czym terapia powinna być ciągła. Nie jest znany optymalny czas trwania leczenia i należy je kontynuować dopóki przynosi korzyści kliniczne. Korzyści kliniczne nie dotyczą istotnych punktów końcowych. Brak dowodów na poprawę przeżycia, jakości życia, czy innych klinicznie istotnych punktów końcowych.

Bezpieczeństwo:

W obu badaniach, łącznie pięciu pacjentów doświadczyło 9 ciężkich AE. Wystąpienie SAE po odstawieniu bulewirydu może skutkować koniecznością odstawienia terapii po dłuższym okresie leczenia u dużej liczby pacjentów. Próba badanych była zbyt mała do oceny bezpieczeństwa, zwłaszcza do ocenienia rzadkich zdarzeń niepożądanych, a czas obserwacji zbyt krótki aby móc określić zdarzenia niepożądane występujące w długim okresie czasowym.

7. Ocena farmakoeconomiczna

7.1. Dane wejściowe do modelu i założenia

Ze względu na brak przekonujących dowodów opartych o istotnie klinicznie punkty końcowe odstąpiono od modelowania.

Biorąc pod uwagę: brak dowodów na trwale utrzymywanie się efektu zdrowotnego, a co z tym jest związane – konieczność przewlekłego stosowania kuracji, występowanie istotnych działań niepożądanych, powolny przebieg choroby oraz [redacted].

Należy jednak zwrócić uwagę na to, że terapia lekiem Hepcludex jest stosowana ciągle, a jej roczny koszt [redacted].

7.1.1. Analiza kliniczna

Nie dotyczy.

7.1.2. Analiza ekonomiczna

Nie dotyczy.

7.2. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

Przyjęte założenia:

- Zgodnie z ChPL założono, że Hepcludex będzie przyjmowany jako terapia ciągła, trwająca do dopóki przynosi korzyści kliniczne.
- Koszty terapii oszacowano zgodnie z metodologią wspólną dla wszystkich ocenianych technologii, która opierała się na wyliczeniu średniej ceny za 1 jednostkę substancji czynnej (Tabela 20). W związku z tym, że jest to terapia ciągła, oszacowano jej roczny koszt.
- Za komparatory przyjęto pegylowany interferonu alfa (PegIFN α) lub tenofowir. Oszacowano, że średni roczny koszt terapii PegIFN α wynosi [redacted], a tenofowirem – [redacted].
- Zgodnie z ChPL Pegasys w przypadku przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B powinien być stosowany w dawce 180 mikrogramów jeden raz w tygodniu przez 48 tygodni.⁵⁵
- Zgodnie z programem lekowym B.1 tenofowir powinien być stosowany raz dziennie 1 tabletką po 245 mg. Przyjęto, że długość terapii wynosi 1 rok.
- Nie uwzględniano kosztów dodatkowych, takich jak np. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. [redacted]

⁵⁵ ChPL Pegasys, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pegasys-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 03.02.2021]

Tabela 17. Koszt terapii w oparciu o ceny rynkowe leków na dzień 19.01.2021 r.

Substancja	Preparat	Dawka średnia	Koszt terapii na cykl średnia (min;max)	Roczny koszt terapii średnia (min;max)	Koszt terapii w horyzoncie badania średnia (min;max)
Oceniana technologia					
bulewirtyd	Hepcludex	2 mg/dobę	██████*	██████	MYR202: ██████ MYR203: ██████
Terapia skojarzona					
bulewirtyd + tenofowir	Hepcludex + Tenofowir disoproxil Zentiva	bulewirtyd: 2 mg/dobę tenofowir: 245 mg/dobę	██████ ██████	██████ ██████	MYR202: ██████ ██████ MYR203: ██████ ██████
Komparator					
tenofowir	Tenofowir disoproxil Zentiva	245 mg/dobę	██████ ██████	██████ ██████	MYR202: ██████ ██████
PegIFNα	Pegasys	180 mcg/tydzień	██████	██████	██████

mcg - mikrogram

Czas trwania terapii w badaniu MYR202: 24 tyg.; w MYR 203: 48 tyg.

Źródło: opracowanie własne na podstawie:

* Przyjęto, że cykl trwa 1 dzień.

Kurs walut na dzień 19.01.2021 r.: 1 EUR = 4,5342 PLN

Roczny koszt monoterapii lekiem Hepcludex oszacowano na ██████. Koszty rocznej terapii lekiem Hepcludex w skojarzeniu z tenofowirem (AN) wahają się od ██████ do ██████.

Różnica pomiędzy kosztami rocznej terapii komparatorami, a kosztami rocznej terapii lekiem w monoterapii lub skojarzeniu przedstawiono w Tabela 1. Wszystkie przyjęte warianty ██████ (od ██████ do ██████), wskazując, że oceniana interwencja ██████.

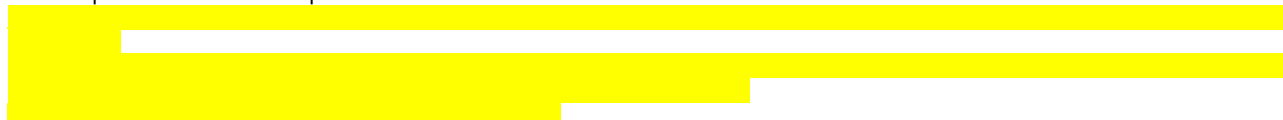
Tabela 18. Różnica pomiędzy kosztami rocznej terapii Hepcludexem w monoterapii lub w skojarzeniu, a kosztami rocznej terapii komparatorów [PLN] w różnych wariantach

Interwencja		Koszt roczny
Monoterapia vs Komparator I - wariant przy kosztach minimalnych komparatora:		
[1] Tenofowir (wariant kosztów minimalnych)	koszt tenofowiru – wariant kosztów minimalnych	██████
[2] Monoterapia Hepcludexem	koszt Hepcludexu	██████
Różnica kosztów [1]-[2]		██████
Monoterapia vs Komparator I - wariant przy kosztach maksymalnych komparatora:		
[3] Tenofowir (wariant kosztów maksymalnych)	koszt tenofowiru – wariant kosztów maksymalnych	██████
[2] Monoterapia Hepcludexem	koszt Hepcludexu	██████
Różnica kosztów [3]-[2]		██████
Monoterapia vs Komparator II:		
[4] Peginterferon alfa	koszt peginterferonu alfa	██████
[2] Monoterapia Hepcludexem	koszt Hepcludexu	██████
Różnica kosztów [4]-[2]		██████
Terapia skojarzona vs Komparator I - wariant przy kosztach minimalnych komparatora:		
[1] Tenofowir (wariant kosztów minimalnych)	koszt tenofowiru – wariant kosztów minimalnych	██████
[5] Terapia skojarzona Hepcludex + tenofowir (wariant kosztów minimalnych)	koszt Hepcludexu	██████
	koszt tenofowiru – wariant kosztów minimalnych	██████
	suma kosztów	██████
Różnica kosztów [1]-[5]		██████
Terapia skojarzona vs Komparator I - wariant przy kosztach maksymalnych komparatora:		

⁵⁶ Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 opublikowane w dniu 30 października 2020 r. w Monitorze Polskim (M.P. z 2020 r., poz.1009), zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 w Polsce określona została na kwotę 51 838 zł, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł), do czasu ogłoszenia kolejnego obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w przedmiotowym zakresie.

Interwencja		Koszt roczny
[3] Tenofowir (wariant kosztów maksymalnych)	koszt tenofowiru – wariant kosztów maksymalnych	
[6] Terapia skojarzona Hepcludex + tenofowir (wariant kosztów maksymalnych)	koszt Hepcludexu	
	koszt tenofowiru – wariant kosztów maksymalnych	
	suma kosztów	
Różnica kosztów [3]-[6]		
Terapia skojarzona vs Komparator II - wariant przy kosztach minimalnych terapii skojarzonej:		
[4] Peginterferon alfa	koszt peginterferonu alfa	
[5] Terapia skojarzona Hepcludex + tenofowir (wariant kosztów minimalnych)	koszt Hepcludexu	
	koszt tenofowiru – wariant kosztów minimalnych	
	suma kosztów	
Różnica kosztów [4]-[5]		
Terapia skojarzona vs Komparator II - wariant przy kosztach maksymalnych terapii skojarzonej:		
[4] Peginterferon alfa	koszt peginterferonu alfa	
[6] Terapia skojarzona Hepcludex + tenofowir (wariant kosztów maksymalnych)	koszt Hepcludexu	
	koszt tenofowiru – wariant kosztów maksymalnych	
	suma kosztów	
Różnica kosztów [4]-[6]		

Źródło: opracowanie własne na podstawie:



Kurs walut na dzień 19.01.2021 r.: 1 EUR = 4,5342 PLN

7.3. Wyniki modelu farmakoekonomicznego

Brak modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego leku.

7.3.1. Analiza kliniczna

Nie dotyczy.

7.3.2. Analiza ekonomiczna

Nie dotyczy.

7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

Wyszukiwanie opracowań HTA przeprowadzono w dniu 25.01.2021 przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: „hepcludex”, „myrcludex”, „bulevirtid”. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W dniu 03.02.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych w bazie Medline (strategia wyszukiwania przedstawiona została w Załączniku Tabela 21).

W wyniki wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla ocenianego leku.

7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.12.2020 r. i 29.12.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: „hepcludex”, „myrcludex”, „bulevirtid”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje znajdujące się w tabeli poniżej.

Tabela 19. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p>Haute Autorité de Santé HAS 2020</p>	<p>W leczeniu zakażenia przewlekłym wirusem zapalenia wątroby typu D (HDV) tylko u dorosłych pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby z dodatnim wynikiem testu na obecność HDV RNA w osoczu (lub surowicy), w połączeniu z podstawowym leczeniem przeciw HBV oraz w przypadku niepowodzenia, nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania pegylowanego interferonu alfa.</p>	<p>Opinia na korzyść refundacji tylko w leczeniu zakażenia przewlekłym wirusem zapalenia wątroby typu D (HDV) tylko u dorosłych pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby z dodatnim wynikiem testu na obecność HDV RNA w osoczu (lub surowicy), w połączeniu z podstawowym leczeniem przeciw HBV oraz w przypadku niepowodzenia, nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania pegylowanego interferonu alfa.</p> <p>Opinia nieprzychylna refundacji w innych sytuacjach, w tym w szczególności w monoterapii bulewirydem.</p>
<p>IQWiG Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen/Gemeinsamer Bundesausschuss 2020</p>	<p>W leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem HDV u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby, u których uzyskano dodatni wynik testu na obecność kwasu rybonukleinowego HDV (HDV RNA) w osoczu (lub surowicy)</p>	<p>W trakcie weryfikacji.</p> <p>Firma określiła roczne koszty leczenia bulewirydem na pacjenta w wysokości 163 060,10 EUR (739 347,11 PLN*).</p> <p>Dodatkowe koszty rocznej terapii – leczenie skojarzone z:</p> <ul style="list-style-type: none"> z entekawirem: od 3 415,71 EUR do 3 469,28 EUR z alafenamidem tenofowiru: + 3 431,45 EUR z tenofowirem dizoproksylu: + 3 431,45 EUR. <p>Dla ewentualnej kombinacji z entekawirem, firma określiła roczne koszty terapii na pacjenta dodatkowo w wysokości od 3 415,71 EUR do 3 469,28 EUR.</p> <p>Dla ewentualnej kombinacji z alafenamidem tenofowiru firma określiła roczne koszty leczenia na pacjenta dodatkowo w wysokości 3 431,45 EUR.</p> <p>Dla ewentualnej kombinacji z tenofowirem dizoproksylu firma określiła roczne koszty leczenia na pacjenta dodatkowo w wysokości 3 431,45 EUR.</p>

* Przy założeniu kursu walut na dzień 19.01.2021 r.: 1 EUR = 4,5342 PLN. Szacowania Agencji znajdują się w Tabeli 17.

Źródło: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3224940/fr/hepcludex [data dostępu: 21.12.2020]

https://www.iqwig.de/de/suche.1029.html?query_extended=hepcludex&date_from=&date_to= [data dostępu: 21.12.2020]

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/582/> [data dostępu: 29.12.2020]

WNIOSKI:

Przegląd rekomendacji refundacyjnych z innych krajów wskazuje, że:

-
- We Francji rekomenduje się refundację tylko w określonym wskazaniu (tj. leczenie zakażenia HDV u dorosłych pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby z dodatnim wynikiem testu na obecność HDV RNA w osoczu (lub surowicy)
 - W Niemczech trwa proces weryfikacji.

7.6. **Dyskusja analiz farmakoekonomicznych**

Nie dotyczy.

8. Ocena niepewności wnioskowania

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Punkty końcowe nie odnosiły się bezpośrednio do przeżycia. Nie wykazano poprawy jakości życia.
- Czas badania stosunkowo krótki.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)

- Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich.


8.3. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

- Nie dotyczy.

8.4. Niepewność związana z modelowaniem

- Brak modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego leku.

8.5. Niepewność dodatkowych danych

- Oszacowanie wielkość populacji.
- 

9. Wnioski

9.1. Jakość materiału dowodowego

Ocena wiarygodności (ryzyka błędu systematycznego) według The Cochrane Collaboration wykazała, że w badaniu MYR202 zidentyfikowano nieznanne ryzyko błędu w przypadku 4 domen, ryzyko niskie – w 2 domenach, ryzyko wysokie – w zakresie 1 domeny. Domeny w badaniu MYR203 otrzymały następujące oceny: ryzyko nieznanne – 3 domeny, ryzyko niskie – 3 domeny, ryzyko wysokie – 1 domena. W obu badaniach ryzyko wysokie dotyczyło domeny: „Zaślepienie badaczy i pacjentów”.

Do głównych ograniczeń należą: krótki czas obserwacji, brak dowodów na długotrwały efekt terapii, nie jest znany optymalny czas trwania terapii. Ponadto, skuteczność leku oceniano za pomocą zastępczych punktów końcowych w związku z czym badanie nie dostarcza dowodów na to, że leczenie produktem Hepcludex przedłuża życie chorych, oraz wpływa na jego jakość. W badaniach nie zastosowano zaślepienia, a procedura randomizacji nie była w pełni zrównoważona.

9.2. Siła interwencji

W badaniu MYR202, po 24 tyg. terapii u 53,6% pacjentów z grupy A (MXB 2 mg + TDF) uzyskano odpowiedź w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (tj. pacjenci z niewykrywalnym RNA HDV lub zmniejszenie o $\geq 2\log_{10}$ w tygodniu 24. w porównaniu z punktem początkowym) względem grupy kontrolnej (monoterapia TDF). Wykazano istotność statystyczną dla różnicy w proporcjach pacjentów z odpowiedzią ($p < 0,001$). W 48 tyg. obserwacji, czyli 24 tyg. po zakończeniu przyjmowania bulewirtydu, poziom HDV RNA wzrósł do wartości zbliżonych sprzed rozpoczęcia badania.

W badaniu MYR203, ujemny wynik PCR na obecność HDV RNA uzyskano u 60% pacjentów leczonych MXB 2 mg + PEG-IFN w 24 tyg. terapii ($p < 0,05$). W tej samej grupie, po 48 tyg. terapii, ujemny wynik otrzymano u 80% ($p < 0,05$), a po 72 tyg. (czyli 24 tyg. po zakończeniu przyjmowania terapii) – u 53,3% pacjentów ($p < 0,05$). W przypadku pozostałych wyników, nie uzyskano istotności statystycznej.

Badania rejestracyjne wykazały, że bulewirtyd nie wywołuje trwałej odpowiedzi wirusologicznej po zakończonym leczeniu (które trwało 24 tyg. w badaniu MYR202 i 48 tyg. (+ 24 tyg. obserwacji po zakończeniu leczenia w badaniu MYR203), w związku z czym terapia powinna być ciągła. Nie jest znany optymalny czas trwania leczenia i należy je kontynuować dopóki przynosi korzyści kliniczne.

9.3. Analiza farmakoekonomiczna

Roczny koszt monoterapii lekiem Hepcludex oszacowano na [redacted] co [redacted]. Koszty rocznej terapii lekiem Hepcludex w skojarzeniu z tenofowirem (AN) wahają się od [redacted] do [redacted].

Różnica pomiędzy kosztami rocznej terapii komparatorami, a kosztami rocznej terapii lekiem w monoterapii lub skojarzeniu przedstawiono w Tabeli 1. Wszystkie przyjęte warianty generują [redacted] (od [redacted] do [redacted]), wskazując, że oceniana interwencja [redacted].

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, odstąpiono od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Biorąc pod uwagę: brak dowodów na trwałe utrzymywanie się efektu zdrowotnego, a co z tym jest związane – konieczność przewlekłego stosowania kuracji, występowanie istotnych działań niepożądanych, powolny przebieg choroby oraz [redacted]

⁵⁷ Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 opublikowane w dniu 30 października 2020 r. w Monitorze Polskim (M.P. z 2020 r., poz. 1009), zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 w Polsce określona została na kwotę 51 838 zł, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł), do czasu ogłoszenia kolejnego obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w przedmiotowym zakresie.



9.4. Niepewność wnioskowania

Zidentyfikowane niepewności dotyczyły oparcia wyników badania na zastępczych punktach końcowych. Zgodnie z przeprowadzą ocenę za pomocy skali Cochrane, badania MYR202 oraz MYR203 charakteryzowały się umiarkowaną jakością. Dodatkowo możliwe jest przeszacowanie populacji objętej leczeniem.

10. Piśmiennictwo

Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AASLD 2018	Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance, Hepatology, Volume 67, Issue 4, April 2018, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5975958/ [data dostępu: 10.02.2021]
CASL/AMMI 2018	Management of Hepatitis B Virus Infection: 2018 Guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver and Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada, Canadian Liver Journal Fall 2018, https://canlivj.utpjournals.press/doi/pdf/10.3138/canlivj.2018-0008 [data dostępu: 10.02.2021]
EASL 2017	EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection, J Hepatol., 2017 Aug;67(2):370-398, https://www.journal-of-hepatology.eu/action/showPdf?pii=S0168-8278%2817%2930185-X [data dostępu: 10.02.2021]
Haute Autorité de Santé HAS 2020	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3224940/fr/hepcludex [data dostępu: 21.12.2020]
IQWiG	
Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen/Ge mainsamer Bundesausschuss 2020	https://www.iqwig.de/de/suche.1029.html?query_extended=hepcludex&date_from=&date_to= [data dostępu: 21.12.2020] https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/582/ [data dostępu: 29.12.2020]
Polska Grupa Ekspertów HBV	Flisiak R i wsp., Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HBV dotyczące leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B w 2018 roku, Hepatologia 2018; 18: 10–21, http://www.pasl.pl/wp-content/uploads/2014/10/Rekomendacje-Polskiej-Grupy-Ekspertow-HBV-2018.pdf [data dostępu: 10.02.2021]
Akty prawne	
Obwieszczenie MZ z dnia 21 grudnia 2020 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2021-r [data dostępu: 18.01.2021]
Pozostałe publikacje	
Alves 2013	Alves C et al., Hepatitis Delta Virus: A Peculiar Virus, Advances in Virology, Volume 2013, Article ID 560105, 11 pages, https://downloads.hindawi.com/journals/av/2013/560105.pdf [data dostępu: 21.12.2020]
Analiza weryfikacyjna, Nr: AOTM-DS-4351-07/2013	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie rządowej ceny zbytu produktu leczniczego Viread (tenofovir), w ramach programu lekowego: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1), Analiza weryfikacyjna, Nr: AOTM-DS-4351-07/2013, styczeń 2014, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/330/AWA/330_AWA_DS_4351_07_2013_Viread.pdf [data dostępu: 10.02.2021]
ChPL Hepcludex	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hepcludex-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 21.12.2020]
ChPL Pegasys	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pegasys-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 03.02.2021]
ChPL Viread	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/viread-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 03.02.2021]
Deterding 2019	Deterding K, Wedemeyer H, Beyond Pegylated Interferon-Alpha: New Treatments for Hepatitis Delta. AIDS Rev. 2019;21(3):126-134. Abstract. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31532397/
EPAR 2020	EMA (2020) Assessment report Hepcludex International non-proprietary name: bulevirtide Procedure No. EMEA/H/C/004854/0000 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hepcludex-epar-public-assessment-report_en.pdf
Fattovich 2000	Fattovich G et al., Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B, Gut 2000;46:420–426, https://gut.bmj.com/content/gutjnl/46/3/420.full.pdf [data dostępu: 21.01.2021]
Farci 2018	Farci P, Niro GA. Current and future management of chronic hepatitis D. Gastroenterol Hepatol 2018;14(6):342–51, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6111511/pdf/GH_14_342.pdf [data dostępu: 21.01.2021]
GIS 2020	Stan Sanitarny Kraju w roku 2019, Główny Inspektorat Sanitarny, Warszawa 2020 https://www.gov.pl/web/gis/raport--stan-sanitarny-kraju [data dostępu: 21.01.2021]
Juszczak 1999	Juszczak J, Przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby typu B i C, Nowa Medycyna 10/1999, http://www.czytelniamedyczna.pl/1418.przewleke-wirusowe-zapalenia-wtroby-typu-b-i-c.html [data dostępu: 20.01.2021]

Klamann 2016	Klamann J, Smiatacz T, Diagnostyka wirusowych zapaleń wątroby w praktyce lekarza pierwszego kontaktu, Forum Medycyny Rodzinnej 2016, tom 10, nr 2, 66–72, https://journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej/article/view/47679/37346 [data dostępu: 18.01.2021]
Stockdale 2020	Stockdale A, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis, J. Hepatol. 2020, 73, 523–532, https://www.journal-of-hepatology.eu/action/showPdf?pii=S0168-8278%2820%2930220-8 [data dostępu: 18.01.2021]
Źródła internetowe	
EMA	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hepcludex [data dostępu: 21.12.2020]
EMA	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hepcludex#authorisation-details-section [data dostępu: 21.12.2020]
GBD	http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool [data dostępu: 18.01.2021]
Medycyna Praktyczna	https://www.mp.pl/pacjent/gastrologia/choroby/watroba/50953.przewlekle-wirusowe-zapalenia-watroby [data dostępu: 10.02.2021]
NCT03546621	MYR202, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03546621 [data dostępu: 21.12.2020]
NCT02888106	MYR203, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02888106 [data dostępu: 21.12.2020]
PZH	https://www.pzh.gov.pl/28-lipca-swiatowy-dzien-wirusowego-zapalenia-watroby/ [data dostępu: 30.12.2020]
ResearchGate	https://www.researchgate.net/publication/324698205_Final_results_of_a_multicenter_open-label_phase_2b_clinical_trial_to_assess_safety_and_efficacy_of_Myrccludex_B_in_combination_with_Tenofovir_in_patients_with_chronic_HBVHDV_co-infection [data dostępu: 21.12.2020]
ResearchGate	https://www.researchgate.net/publication/332444789_GS-13-Final_results_of_a_multicenter_open-label_phase_2_clinical_trial_MYR203_to_assess_safety_and_efficacy_of_myrccludex_B_in_cwith_PEG-interferon_Alpha_2a_in_patients_with_chronic_HBVHDV_co-infection [data dostępu: 21.12.2020]
Statystyka NFZ	https://statystyki.nfz.gov.pl/ [data dostępu: 22.12.2020]
WHO	https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d [data dostępu: 21.12.2020]

11. Załączniki

11.1. Fragmenty raportu EPAR⁵⁸

Disease or condition

HDV is a satellite virus of HBV which requires the presence of HBV for its replication. Chronic HBV/HDV infection is associated with an increased risk of liver cirrhosis, hepatic decompensation, and hepatocellular carcinoma (HCC).

Epidemiology

Worldwide, an estimated 5-10 % of chronic Hepatitis B virus (HBV) carriers are co-infected with Hepatitis delta virus (HDV), corresponding to 10-25 million individuals. Since HDV is an incomplete virus requiring the presence of HBsAg for its life-cycle, the epidemiology of HDV is necessarily linked to HBV epidemiology. In 2015, the HBV prevalence in the European Union (EU) is estimated to be 0.9% corresponding to 4.7 million chronic HBV cases. The applicant's assumption of an HDV co-infection prevalence of 1-2% in the European Hepatitis B patient population results in an estimated range of minimum 6.909 to 20.492 patients with HDV infection.

Clinical presentation and diagnosis

The liver disease associated with HDV runs a more progressive course than chronic hepatitis B (CHB) and may lead to cirrhosis within 2 years in 10–15% of patients (Yurdaydin et al. 2010). Chronic HDV infection is associated with faster progression to fibrosis and cirrhosis, earlier onset of hepatic complications and likelihood of liver transplantation (Niro et al. 2010, Buti et al. 2011, Heidrich et al. 2013). Liver cirrhosis and cancer occur on average earlier in HBV/HDV co-infection and the 5-year mortality of co-infected individuals is twice that of HBV mono-infection (Cornberg et al. 2007). Chronic HDV infection has been described to cause cirrhosis and HCC with annual rates of 4% and 2.7%, respectively (Romeo et al. 2009, Gordien 2015).

Management

Worldwide, no therapeutic regimen or drug is currently approved for the treatment of chronic hepatitis D (CHD). PEG-IFN α is used however, based on limited data, and remains the only available therapeutic option recommended by treatment guidelines (EASL 2017). In CHD patients with ongoing HBV DNA replication therapy with nucleos(t)ide analogue (NA) should be considered (EASL 2017, AASLD 2018). NAs approved for treatment of HBV infection show negligible antiviral effects on HDV since they neither affect HDV replication nor suppress HBsAg production (Wedemeyer et al. 2011).

Current clinical results, however, demonstrate limited efficacy of interferon and are based on a few clinical studies. In general, clinical trials showed sustained virological response in 25-30% of patients treated with PEG-IFN α (Heidrich et al. 2013). Recent trials demonstrated that PEG-IFN α lead to undetectable HDV RNA 24 weeks after therapy in 31% of patients treated for 48 weeks (HIDIT-I) (Wedemeyer et al. 2011) and that even prolonged treatment duration of 96 weeks did not increase response rates (23% of patients in HIDIT-II) (Wedemeyer et al. 2011). Moreover, late relapse occurred in >50% of patients treated with PEG-IFN α (Heidrich et al. 2014).

Additionally, only \square 50% of patients are eligible for PEG-IFN α 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 \square 50% of patients are eligible for interferon treatment. 25% thereof achieve a response; \square 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.

Patients with CHD have an unmet medical need.

⁵⁸ EMA, Assessment report, Hepcludex, 28 May 2020

11.2. Cennik technologii lekowych

Tabela 20. Cennik leków (zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 19.01.2021, wynoszącym 1,00 USD = 3,7416 PLN, 1,00 EUR = 4,5342 PLN)

Nazwa leku	Substancja czynna	Dawka	Jednostka dawki	Postać	Zawartość opakowania	Jednostka zawartości opakowania	Cena za opakowanie w USD	Cena za opakowanie w EUR	Cena za opakowanie w PLN	Cena za mg w PLN	Źródło
Hepcludex	bulewiryd	2	mg	proszek do wstrzykiwań	30	fiolka	█	█	█	█	█
Pegasys	pegylowany interferon alfa	90	mcg	roztwór do wstrzykiwań	1 po 0,5 ml	ampułko-strzykawka	█	█	█	█	█
Tenofovir disoproxil Zentiva	tenofovir dizoprosyłu	245	mg	tabletki powlekane	30	tabletki	█	█	█	█	█
Tenofovir disoproxil Zentiva	tenofovir dizoprosyłu	245	mg	tabletki powlekane	30	tabletki	█	█	█	█	█
Tenofovir Polpharma	tenofovir dizoprosyłu	245	mg	tabletki powlekane	30	tabletki	█	█	█	█	█
Średnia cena tenofowiru:										█	Obliczenie

mcg - mikrogram

Źródło: opracowanie własne na podstawie: █

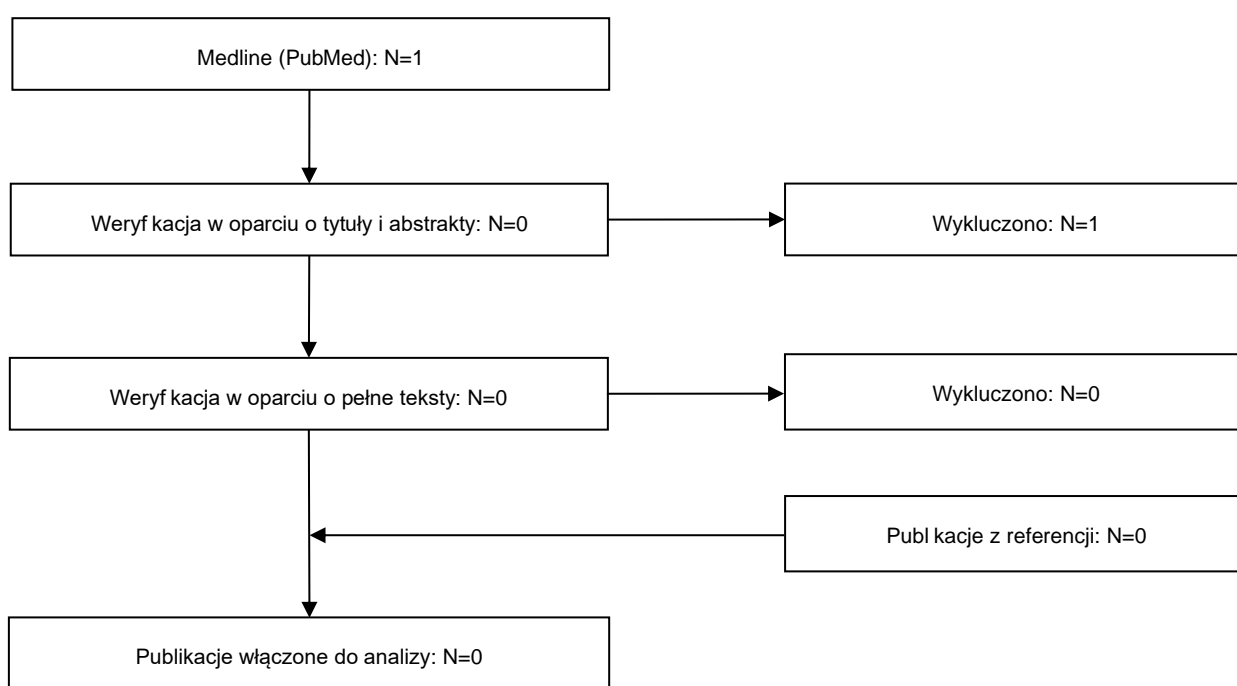
11.3. Strategie wyszukiwania analiz farmakoekonomicznych

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 03.02.2021 r.)

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	"hepcludex"[All Fields] OR "bulevirtide"[All Fields] OR "myrcludex"[All Fields]	83
#2	(((((cost*) OR (Economic*) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)) AND (english[Filter])	1 306 076
#3	#1 AND #2	1

Źródło: opracowanie własne.

11.4. Diagram selekcji analiz farmakoekonomicznych



11.5. Założenia do określenia populacji docelowej oraz wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych.

Poniższa tabela przedstawia propozycję programu lekowego dla preparatu Hepcludex w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu D (HDV) u pacjentów dorosłych, przygotowaną na podstawie informacji zawartych w ChPL oraz danych z badań rejestracyjnych. Załączony program stanowi jedynie propozycję i wymaga konsultacji z ekspertami klinicznymi.

Tabela 22. Podsumowanie podstawowych informacji na temat stosowania preparatu Hepcludex

Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu D (HDV) preparatem Hepcludex		
Populacja docelowa	Szczegółowe warunki stosowania	Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności
<p>Wskazania do stosowania:</p> <p><u>Kryteria kwalifikacji</u></p> <p>1) Zgodnie z ChPL do leczenia bulewirtydem kwalifikowani są pacjenci dorośli z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu D (HDV) z pozytywnym wynikiem badania na obecność RNA HDV w osoczu (lub surowicy) i wyrównaną chorobą wątroby.</p> <p>2) Zgodnie z głównymi badaniami rejestracyjnymi do leczenia bulewirtydem kwalifikowani są pacjenci:</p> <ul style="list-style-type: none"> w wieku od 18 do 65 lat, z dodatnim wynikiem HBsAg w surowicy przez co najmniej 6 miesięcy przed badaniem, z obecnymi przeciwciałami anti-HDV w surowicy przez co najmniej 6 miesięcy przed badaniem, z pozytywnym wynikiem PCR dla HDV RNA w surowicy podczas kwalifikacji, z poziomem ALT >1 x ULN, ale mniej niż 10 x ULN. <p>Dodatkowo, do badania MYR202 kwalifikowani byli pacjenci:</p> <ul style="list-style-type: none"> z marskością wątroby, niezależnie od wcześniejszego leczenia interferonem, bez marskości wątroby, u których nie powiodło się wcześniejsze leczenie interferonem lub u których w opinii Badacza takie leczenie było przeciwwskazane (w tym historia nietolerancji interferonu), wcześniejszym leczeniu analogiem nukleotydu/-zydu w ciągu co najmniej 12 tygodni przed planowanym rozpoczęciem przyjmowania badanego leku lub pacjenci gotowi do przyjmowania Tenofoviru przez co najmniej 12 tygodni przed planowanym rozpoczęciem badanego leczenia. <p><u>Kryteria dyskwalifikacji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wynik B-C w skali Child-Pugh ≥ 6 punktów. Koinfekcja HCV lub HIV. Pacjenci z przeciwciałami anti-HCV mogą zostać zakwalifikowani, jeśli badanie HCV RNA jest ujemne. Klirens kreatyniny <60 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy >1,5 x ULN. Bilirubina całkowita ≥ 2 mg/dl. Pacjenci z wyższymi wartościami bilirubiny całkowitej mogli zostać włączeni po konsultacji z lekarzem obserwującym, jeśli takie podwyższenie można wyraźnie przypisać zespołowi Gilberta 	<p>Leczenie powinien rozpoczynać jedynie lekarz mający doświadczenie w leczeniu pacjentów z zakażeniem HDV.</p> <p><u>Dawkowanie:</u></p> <p>Bulewirtydy należy podawać w dawce 2 mg raz na dobę (co 24 h \pm 4 h) we wstrzyknięciu podskórnym w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem nukleozydu/nukleotydu stosowanym w leczeniu zakażenia podstawowego wirusem HBV.</p> <p>Nie jest znany optymalny czas trwania leczenia. Leczenie należy kontynuować dopóty, dopóki przynosi korzyści kliniczne.</p> <p>Przerwanie leczenia należy rozważyć w przypadku uzyskania długotrwałej (6-miesięcznej) serokonwersji HBsAg lub utraty odpowiedzi wirusologicznej i biochemicznej.</p> <p>Wyłącznie do podawania podskórnego. Bulewirtydy można wstrzykiwać w miejsca, takie jak górna część uda lub brzuch.</p> <p>Pacjentów, którzy samodzielnie będą wykonywać wstrzyknięcia produktu, należy odpowiednio przeszkolić, aby zminimalizować ryzyko reakcji w miejscu wstrzyknięcia.</p>	<p>OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p> <p><u>Badania przy kwalifikacji:</u></p> <p>Przed podaniem leku należy wykonać badania laboratoryjne obejmujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> aktywność ALT, AST, obecność HBsAg, obecność RNA HDV, miano przeciwciał anti-HDV, stężenie kreatyniny i eGFR, stężenie bilirubiny, stężenie soli kwasów żółciowych, obecność HCV RNA, miano przeciwciał anti-HCV, obecność zakażenia HIV. <p><u>Monitorowanie leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> aktywność ALT, AST, aktywność amylazy, stężenie bilirubiny, stężenie kreatyniny, stężenie lipazy, aktywność GGT, morfologia krwi, INR. <p>OCENA SKUTECZNOŚCI</p> <p>Wskaźnikami oceny efektywności powinny być mierniki analogiczne do punktów końcowych opisanych w badaniach rejestracyjnych MYR202 i MYR203:</p> <ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź HDV RNA, zdefiniowana jako negatywizacja (ang. negativation) HDV RNA lub zmniejszenie HDV RNA o $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml od wartości początkowej do 24 tygodnia. Trwałość odpowiedzi HDV RNA do 24 tygodni po leczeniu (od 24 do 48 tygodnia) Zmiany wartości ALT w 24. i 48. tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowych Łączna odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako odpowiedź HDV RNA (znielowanie HDV RNA lub zmniejszenie o $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml) i prawidłowa aktywność ALT w 24. i 48. tygodniu leczenia (analiza w 48. tygodniu dodana do SAP) <p>Dodatkowego kontekstu do oceny efektywności leczenia dostarczyć mogą dane o wystąpieniu zdarzeń niepożądanych w stopniu III lub wyższym.</p>

Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu D (HDV) preparatem Hepcludex		
Populacja docelowa	Szczegółowe warunki stosowania	Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności
<p>związanemu z hiperbilirubinemią o niskim stopniu złośliwości.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszelkie wcześniejsze lub obecne nowotwory złośliwe, w tym rak wątroby. • Niewyrównana choroba wątroby <p>Dodatkowo, z badania MYR203 wykluczani byli pacjenci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • którzy w ciągu ostatnich 6 miesięcy nie byli leczeni przeciwwirusowo w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B z HDV. 		

Źródło: Opracowanie własne, na podstawie ChPL Hepcludex i badań rejestracyjnych MYR202 i MYR203