

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

HEPCLUDEX (BULEVIRTIDA)

Tratamento da infeção crónica pelo vírus da hepatite delta

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

29/05/2025

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 21/05/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Bulevirtida

Nome do medicamento: Hepcludex

Apresentação: 30 frascos para injetáveis, Pó para solução injetável, 2 mg, registo n.º 5824719

Titular da AIM: Gilead Sciences Ireland UC

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Doentes adultos com infeção crónica pelo vírus da hepatite delta (VHD), positivos para o ARN-VHD no plasma (ou soro), com doença hepática compensada, não elegíveis para tratamento com peginterferão alfa-2a.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA: O medicamento Hepcludex (Bulevirtida) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público para *“tratamento da infeção crónica pelo vírus da hepatite delta (VHD) em doentes adultos positivos para o ARN-VHD no plasma (ou soro) com doença hepática compensada”*.

Face ao comparador peginterferão alfa, na população de doentes adultos positivos para o ARN-VHD no plasma ou soro, com doença hepática compensada, elegível para tratamento com peginterferão alfa, o medicamento não demonstrou valor terapêutico acrescentado. Na população de doentes não elegíveis para tratamento com peginterferão alfa 2a, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável do medicamento em relação a melhores cuidados de suporte.

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO: o medicamento apenas é financiado na subpopulação de doentes adultos com infeção crónica pelo vírus da hepatite delta (VHD), positivos para o ARN-VHD no plasma (ou soro), com doença hepática compensada, não elegíveis para tratamento com peginterferão alfa 2a.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Hepcludex (Bulevirtida), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução substancial do preço.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O vírus da hepatite delta (VHD) é um vírus de ARN, que necessita do vírus da hepatite B (VHB) para infectar os hepatócitos. A coinfeção com VHD e VHB ocorre em cerca de 5-15% dos doentes com VHB e é a forma mais grave de hepatite viral.

Existem 3 genótipos do VHD: o genótipo 1 tem distribuição mundial, o genótipo 2 existe no norte da Ásia, Japão e Taiwan e o genótipo 3 na América do Sul.

Acreditava-se que o VHD estaria perto da erradicação, mas os padrões de migração e o aumento de comportamentos de risco a nível mundial agravaram recentemente a situação epidemiológica.

Em Portugal, contudo, a infeção por VHD é considerada uma situação rara (de acordo com o Programa Nacional para as Hepatites Virais de 2019 da Direcção-Geral da Saúde), não existindo dados específicos para esta infeção, que não integra a lista de doenças de notificação obrigatória. Tendo em conta que, de acordo com o Relatório do Programa Nacional para as Hepatites Virais da Direcção Geral da Saúde, foram notificados em 2018 em Portugal 174 casos de infeção pelo vírus da hepatite B dos quais 84 casos crónicos, 34 agudos e 56 desconhecidos, podemos calcular que a incidência do VHD se situará algures entre os 7 e os 21 casos por ano (assumindo os casos de estado desconhecido como crónicos). A maioria dos casos verificou-se em pessoas do género masculino, com idades superiores a 37 anos.

A infeção pelo vírus da hepatite delta pode ocorrer de duas formas: em primeiro lugar pela coinfeção VHB e VHD, resultando numa hepatite aguda, mas grave e com mortalidade mais elevada que aquela verificada pela mera infeção pelo VHB. A segunda forma é a superinfeção por VHD em doentes com infeção por VHB, estando associado a um mais elevado risco de evolução para a cronicidade.

O curso clínico da doença é variado, podendo causar desde uma infeção aguda e autolimitada até à falência hepática fulminante. A infeção crónica pode levar a doença hepática terminal e complicações subsequentes, como cirrose, descompensação hepática e carcinoma hepatocelular. Em Portugal, nos dois últimos anos, os números de óbitos reportados associados à hepatite B são baixos, mas estes números poderão estar subvalorizados, particularmente nos casos crónicos, uma vez que no preenchimento dos certificados de óbito é assumida a causa de morte e não a sua etiologia.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A bulevirtida bloqueia a entrada do VHB e do VHD nos hepatócitos, ligando-se e inativando o NTCP, um transportador hepático de sal biliar que serve como recetor essencial de entrada do VHB/VHD. A bulevirtida deve ser administrada numa dose de 2 mg uma vez por dia (a cada $24\text{ h} \pm 4\text{ h}$) por injeção subcutânea, como monoterapia ou coadministrada com um análogo de nucleósido/nucleótido (AN) para tratamento da infeção por VHB subjacente.

O peginterferão alfa-2a é uma opção no tratamento da infeção crónica pelo vírus da hepatite delta. Contudo, este tratamento apresenta elevada toxicidade, uma taxa de respostas à volta de 20%, e uma elevada taxa de recidivas (cerca de 50%) após a suspensão do tratamento. Assim, de acordo com os especialistas médicos, devido à baixa taxa de resposta (~10%) e elevada toxicidade do peginterferão, em Portugal, na maioria dos doentes, o tratamento da infeção crónica pelo vírus da hepatite delta inclui apenas melhores cuidados de suporte.

Horizonte temporal¹

O período mínimo para avaliação dos benefícios e riscos não deverá ser inferior a 24 semanas, com uma análise de sensibilidade aos 2 e 5 anos.

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento¹

Segundo o Relatório do Programa Nacional para as Hepatites Virais da Direção Geral da Saúde, foram notificados em Portugal, em 2018, 174 casos de infeção pelo vírus da hepatite B dos quais 84 casos crónicos, 34 agudos e 56 desconhecidos. Assim, estima-se que a incidência do VHD se situará algures entre os 7 e os 21 casos por ano (assumindo os casos de estado desconhecido como crónicos), tendo sido feito um cálculo com base nos novos diagnósticos por ano, por ausência de dados para ter uma estimativa mais correta.

O raciocínio apresentado pela empresa não foi considerado correto, por usar uma prevalência estimada de 2016 e a aplicar à população de 2020, sendo que o número de adultos vacinados para a hepatite B nesses 4 anos também terá subido. Não será correto assumir necessariamente que a prevalência de VHD em Portugal seja semelhante à espanhola ou menos ainda à italiana. A assunção da empresa foi de que 11% dos doentes com VHB têm cirrose *Child B* ou *C* e, portanto, 89% “contariam” para este cálculo. No entanto, dado que o VHD aumenta a gravidade do doente, parece abusivo admitir uma distribuição “equitativa” dos doentes por estes dois grupos.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de bulevirtida para o “*tratamento da infeção crónica pelo vírus da hepatite delta (VHD) em doentes adultos positivos para o ARN-VHD no plasma (ou soro) com doença hepática compensada*”.

A Tabela 1 mostra a população, a intervenção e os comparadores selecionados para avaliação de bulevirtida.

Tabela 1 – Populações, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com infeção crónica pelo vírus da hepatite delta (VHD), positivos para o ARN-VHD no plasma (ou soro), com doença hepática compensada, elegíveis para tratamento com peginterferão alfa-2a	Bulevirtida	Peginterferão alfa-2a
Doentes adultos com infeção crónica pelo vírus da hepatite delta (VHD), positivos para o ARN-VHD no plasma (ou soro), com doença hepática compensada, não elegíveis para tratamento com peginterferão alfa-2a	Bulevirtida	Melhores cuidados de suporte

Termos de comparação

Tabela 2: termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Bulevirtida Dose – 2 mg 1x/dia por injeção subcutânea; Utilização enquanto benefício.
	Medicamento comparador	Peginterferão alfa-2a Melhores cuidados de suporte
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Não aplicável
	Medicamento comparador	Não aplicável

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidos encontram-se na Tabela 3. Estas *medidas de resultado* foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 3: *Medida de resultados e classificação da sua importância*

Medidas de resultado	Pontuação	Classificação da importância
Mortalidade	9	crítica
Qualidade de vida	9	critica
Cirroze hepática	8	critica
Carcinoma hepatocelular	8	critica
Supressão virológica (ex. carga viral, perda do AgHbs)	7	crítica
Desenvolvimento de resistência	6	importante
Remissão bioquímica (ex. normalização da ALT)	5	importante
Manutenção da resposta	5	importante
Resposta histológica	5	importante
Mortalidade por eventos adversos	9	Crítico
Taxa de abandono da por eventos adversos	8	Crítico
Eventos adversos grau 3 ou 4	7	Crítico
Eventos adversos	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos submetidos, incluídos e excluídos

O TAIM submeteu os *Clinical Study Report* dos estudos MYR 202, MYR 203, MYR 204, e MYR301.

O estudo MYR 202 foi um estudo de fase 2, multicêntrico, que teve lugar em 16 centros de 2 países (Alemanha e Rússia), aleatorizado, aberto, que incluiu 120 doentes com idades entre os 18 e os 65 anos, com infeção crónica pelo vírus da hepatite delta, incluindo doentes com cirrose e doentes com contraindicação ou resposta inadequada a peginterferão alfa, que eram AgHBs positivos, que foram aleatorizados numa relação de 1:1:1:1, para receberem por via subcutânea, bulevirtida na dose de 2 mg/dia (n= 28), 5 mg/dia (n= 32), ou 10 mg/dia (n= 30), sempre em associação com tenofovir disoproxil fumarato (TDF), por via oral, nas dose de 245 mg uma vez por dia, ou TDF isoladamente na mesma dose (n= 30), durante 24 semanas, e avaliou a proporção de doentes com ARN do vírus da hepatite delta indetetável ou uma redução de pelo menos $2\log_{10}$ UI/ml no ARN do vírus da hepatite delta, avaliados na semana 24. O tenofovir disoproxil fumarato foi usado para tratamento da hepatite delta, não da hepatite B. Neste estudo, apenas o braço de 2 mg/dia (dose aprovada) seria relevante, mas trata-se de um estudo em que o comparador utilizado (tenofovir disoproxil fumarato) não era um comparador de interesse, e a intervenção (bulevirtida em associação com tenofovir disoproxil fumarato), não coincidia com a intervenção de interesse (bulevirtida em monoterapia), pelo que este estudo foi considerado não relevante para a presente avaliação.

O estudo MYR 203 foi um estudo de fase 2, multicêntrico, realizado na Federação Russa, aleatorizado, aberto, controlado, que incluiu doentes com infeção crónica pelo vírus da hepatite delta, que eram AgHBs positivos, que foram aleatorizados numa relação de 1:1:1:1:1:1, para receberem, durante 48 semanas, grupo A, pegIFN α , por via subcutânea, na dose de 180 mcg uma vez por semana (n=15); grupo D, bulevirtida, por via subcutânea, na dose de 2 mg uma vez por dia (n=15); grupo F, bulevirtida, por via subcutânea, na dose de 10 mg por dia (n=15); grupo B, bulevirtida, por via subcutânea, na dose de 2 mg uma vez por dia em combinação com pegIFN α , por via subcutânea, na dose de 180 mcg uma vez por semana (n=15); grupo C, bulevirtida, por via subcutânea, na dose de 5 mg uma vez por dia em combinação com pegIFN α , por via subcutânea, na dose de 180 mcg uma vez por semana (n=15); ou, grupo E, bulevirtida, por via subcutânea, na dose de 10 mg uma vez por dia em combinação com pegIFN α , por via subcutânea, na dose de 180 mcg uma vez por semana (n=15), e avaliou a proporção de

doentes com ARN do vírus da hepatite delta indetetável às 72 semanas. Este estudo foi considerado relevante para a presente avaliação por incluir uma das comparações de interesse.

O estudo MYR 204 foi um estudo de fase 2b, multicêntrico, que teve lugar em 4 países (França, Rússia, Roménia, e Moldávia), aleatorizado, aberto, controlado, que incluiu doentes com infeção crónica pelo vírus da hepatite delta, com ou sem cirrose e doença hepática compensada, que eram AgHBs positivos, que foram aleatorizados numa relação de 1:2:2, para receberem pegIFN α , por via subcutânea, na dose de 180 mcg uma vez por semana durante 48 semanas (n=25); bulevirtida, por via subcutânea, na dose de 2 mg uma vez por dia durante 96 semanas, em combinação com pegIFN α , por via subcutânea, na dose de 180 mcg uma vez por semana durante 48 semanas (n=50); bulevirtida, por via subcutânea, na dose de 10 mg por dia durante 96 semanas, em combinação com pegIFN α , por via subcutânea, na dose de 180 mcg uma vez por semana durante 48 semanas (n=50); ou bulevirtida em monoterapia, por via subcutânea, na dose de 10 mg uma vez durante 96 semanas (n=50), e avaliou a proporção de doentes com ARN do vírus da hepatite delta indetetável às 72 semanas. Este estudo foi considerado não relevante por não incluir a comparação de interesse.

O estudo MYR 301 foi um estudo de fase 3, multicêntrico, que teve lugar em 17 centros de 5 países (Alemanha, Itália, Rússia, Suécia, e EUA), aleatorizado, aberto, controlado, que incluiu doentes com idades entre os 18 e os 65 anos, com infeção crónica pelo vírus da hepatite delta, com ou sem cirrose e doença hepática compensada, que eram AgHBs positivos, que foram aleatorizados numa relação de 1:1:1, para receberem tratamento adiado (melhores cuidados de suporte) com bulevirtida, por via subcutânea, na dose de 10 mg uma vez por dia, da semana 48 à 96 (n= 50); bulevirtida, por via subcutânea, na dose de 2 mg por dia durante 144 semanas (n=50); ou bulevirtida, por via subcutânea, na dose de 10 mg uma vez durante 144 semanas (n=50), e avaliou a resposta combinada na semana 48. O estudo, durante as primeiras 48 semanas, compara bulevirtida com melhores cuidados de suporte (tratamento adiado), numa população previamente tratada com peginterferão alfa 2a, nos grupos 'adiado' e bulevirtida, respetivamente, em 43,1% e 32,7%, e tendo recebido outros interferão em 18,1% dos casos. De salientar, que o peginterferão alfa embora seja uma opção no tratamento da infeção crónica por hepatite delta, raramente permite o tratamento completo (cerca de um ano) devido à elevada toxicidade do fármaco, pelo que uma percentagem elevada de doentes não é efetivamente tratado. Este estudo foi considerado relevante para a presente avaliação, por incluir o comparador de interesse (melhores cuidados de suporte).

Descrição dos estudos avaliados

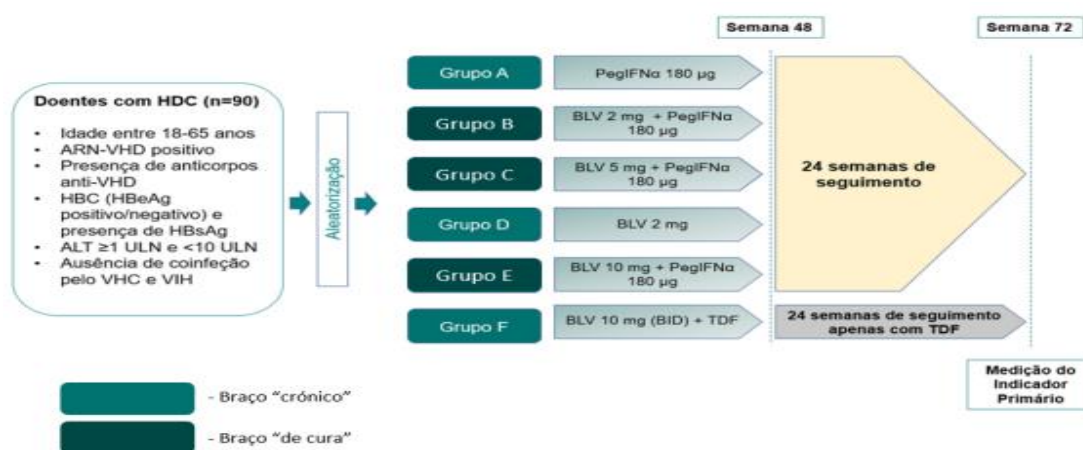
Estudo MYR 203

Desenho de estudo

O estudo MYR 203 foi um estudo de fase 2, multicêntrico, realizado na Federação Russa, aleatorizado, aberto, controlado, que incluiu doentes com infeção crónica pelo vírus da hepatite delta, que eram AgHBs positivos, que foram aleatorizados numa relação de 1:1:1:1:1:1, para receberem, durante 48 semanas, grupo A, pegIFN α , por via subcutânea, na dose de 180 mcg uma vez por semana (n=15); grupo D, bulevirtida, por via subcutânea, na dose de 2 mg uma vez por dia (n=15); grupo F, bulevirtida, por via subcutânea, na dose de 10 mg por dia (n=15); grupo B, bulevirtida, por via subcutânea, na dose de 2 mg uma vez por dia em combinação com pegIFN α , por via subcutânea, na dose de 180 mcg uma vez por semana (n=15); grupo C, bulevirtida, por via subcutânea, na dose de 5 mg uma vez por dia em combinação com pegIFN α , por via subcutânea, na dose de 180 mcg uma vez por semana (n=15); ou, grupo E, bulevirtida, por via subcutânea, na dose de 10 mg uma vez por dia em combinação com pegIFN α , por via subcutânea, na dose de 180 mcg uma vez por semana (n=15), e avaliou a proporção de doentes com ARN do vírus da hepatite delta indetetável às 72 semanas. A comparação de interesse, era a comparação do grupo A com o grupo D, tendo este estudo sido considerado relevante para a presente avaliação.

O desenho do estudo está representado na Figura 1A.

Figura 1A: *Desenho do estudo MYR 203*



Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram: AgHBs positivo; Anti-AgHD positivo há pelo menos 6 meses; ARN-VHD positivo no soro; AgHBe positivo ou negativo; ALT ≥ 1 ULN e < 10 ULN.

Os critérios de exclusão foram: Coinfecção pelo VHC ou VIH; Creatinina sérica $> 1,5$ x ULN; Bilirrubina total $> 34,2$ $\mu\text{mol/L}$; Neoplasias, doenças sistémicas, doença hepática descompensada, CHC; Contagem de plaquetas $< 90,000$ células/ μl ; terapêutica prévia para tratar o VHB nos últimos seis meses.

Aleatorização e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem, durante 48 semanas, pegIFN α (n=15) ou bulevirtida, (n=15), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. O esquema de aleatorização foi gerado por computador.

Medidas de resultado

A medida de resultado primária foi a resposta do ARN-VHD às 72 semanas, definida como um resultado negativo no teste PCR (ARN-VHD não detetável).

Os objetivos secundários foram:

- ARN-VHD não detetável às 24 e 48 semanas;
- normalização da ALT às 24, 48 e 72 semanas;
- resposta ao tratamento combinada ajustada (ARN-VHD não detetável e normalização da ALT) às 24, 48 e 72 semanas;
- resposta do AgHBs (AgHBs negativo ou redução > 1 log $_{10}$ UI/ml) às 24, 48 e 72 semanas, com ou sem seroconversão;
- ADN-VHB não detetável às 24, 48 e 72 semanas;
- estágio de fibrose hepática com base nos resultados da elastometria transitória do fígado (FibroScan) às 48 e 72 semanas;
- alterações nos resultados da biópsia hepática antes e após o tratamento;

- caracterização genotípica do VHB, VHD, teste de resistências e polimorfismo NTCP
- Avaliação da segurança e tolerabilidade em cada braço de tratamento

Análise estatística

Tendo em linha de conta possíveis *drop-outs* durante o período de randomização, foi planeado recrutar 123 doentes com o objetivo de randomizar 90 doentes.

Resultados

Características basais dos doentes do estudo

O estudo incluiu 57 homens (63,3%) e 33 mulheres (36,7%), sendo a maioria dos doentes de raça branca (97,8%) e apenas dois doentes (2,2%) de origem asiática. Dos doentes incluídos, 16,7% (15/90) apresentavam cirrose hepática. Com exceção de um doente, os restantes apresentavam ecografia abdominal anormal (98,3%) no basal.

Globalmente, as características basais dos doentes encontravam-se equilibradas entre os grupos de tratamento.

Todos os doentes (100%) apresentaram negatividade para os testes de alcoolemia e nenhum era consumidor ativo. Dez doentes (16,7%) tinham hábitos etanólicos pregressos. Nenhum doente tinha hábitos toxifílicos, mas um doente (1,7%) era ex-toxicodependente. Nesta coorte, 13,3% eram fumadores ativos e 5% ex-fumadores.

A Tabela 1A mostra as características demográficas dos doentes incluídos no estudo.

Tabela 1A – Características demográficas basais dos doentes incluídos no estudo

	PEG-IFN (N=15)	MXB 2mg + PEG-IFN (N=15)	MXB 5mg + PEG-IFN (N=15)	MXB 2mg (N=15)	Total (N=60)
Age (years)					
n/nmiss	15/0	15/0	15/0	15/0	60/0
Mean (SD)	34.7 (7.1)	37.1 (5.5)	36.3 (7.6)	42.0 (9.6)	37.5 (7.9)
Median	36.0	35.0	36.0	39.0	37.0
Q1, Q3	33.0, 38.0	32.0, 41.0	31.0, 39.0	35.0, 49.0	33.0, 41.0
Min, Max	20, 48	31, 51	26, 52	26, 62	20, 62
Sex					
Female	10 (66.7%)	4 (26.7%)	8 (53.3%)	4 (26.7%)	26 (43.3%)
Male	5 (33.3%)	11 (73.3%)	7 (46.7%)	11 (73.3%)	34 (56.7%)
Race					
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
Asian	1 (6.7%)	0	0	0	1 (1.7%)
Black or African American	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific	0	0	0	0	0
White	14 (93.3%)	15 (100.0%)	15 (100.0%)	15 (100.0%)	59 (98.3%)
Height (cm)					
n/nmiss	15/0	15/0	15/0	15/0	60/0
Mean (SD)	168.3 (5.5)	172.5 (9.4)	172.0 (6.9)	174.6 (8.6)	171.9 (7.9)
Median	168.0	174.0	174.0	173.0	172.3
Q1, Q3	163.0, 172.5	167.0, 180.0	168.0, 176.0	170.0, 181.0	167.0, 176.0
Min, Max	160, 178	157, 186	160, 185	160, 194	157, 194
Body Weight (kg)					
n/nmiss	15/0	15/0	15/0	15/0	60/0
Mean (SD)	69.09 (15.63)	74.29 (14.44)	71.31 (10.49)	82.95 (16.38)	74.41 (15.01)
Median	64.20	76.20	72.60	85.00	73.30
Q1, Q3	57.00, 79.40	60.10, 81.20	64.20, 84.00	65.00, 94.00	62.00, 84.60
Min, Max	50.3, 108.0	49.0, 100.5	53.0, 85.0	58.6, 107.0	49.0, 108.0
BMI (kg/m²)					
n/nmiss	15/0	15/0	15/0	15/0	60/0
Mean (SD)	24.29 (4.86)	24.83 (3.46)	24.17 (4.03)	27.02 (3.91)	25.08 (4.15)
Median	23.02	25.89	23.05	27.47	24.08
Q1, Q3	21.38, 27.15	23.53, 27.04	21.49, 26.58	22.89, 30.59	22.22, 27.46
Min, Max	18.7, 38.3	17.0, 29.1	19.5, 33.2	21.5, 34.5	17.0, 38.3
BMI categories					
<30 kg/m ²	14 (93.3%)	15 (100.0%)	13 (86.7%)	11 (73.3%)	53 (88.3%)
≥30 kg/m ²	1 (6.7%)	0	2 (13.3%)	4 (26.7%)	7 (11.7%)

n/nmiss = number of subjects with evaluable/missing data, Q1 = first quartile, Q3 = third quartile, SD = standard deviation. Percentages are based on the number of subjects within each treatment group.

For the safety analysis set, subjects are analysed as treated (i.e. actual treatment).

Program: \Subprogs\Tables\DM.sas

Date and time program was run: 2019-06-27T07:54. Date and time analysis database was run: 2019-06-03T14:32

*Eficácia**Supressão virológica do VHD*

O indicador primário de eficácia foi atingido às 24 semanas após o fim do tratamento (semana 72) em 6,7% (1/15) (IC 95% 0,2% a 31,9%) dos doentes tratados com BLV 2 mg, por contraste com nenhum doente (0%) (IC 95% 0,0 a 21,8%) do grupo de doentes tratados com PegIFN α em monoterapia, sem diferença estatisticamente significativa em favor do tratamento com BLV 2 mg em comparação com PegIFN α em monoterapia 6,7 (IC 95% -16,0 a 31,9%; p=ns) (Tabela 2A).

Tabela 2A – *Supressão virológica às 72 semanas*

HDV RNA response	PEG-IFN (N=15)	MXB 2mg + PEG-IFN (N=15)	MXB 5mg + PEG-IFN (N=15)	MXB 2mg (N=15)
Week 72				
Number of subjects in analysis	15	15	15	15
Number of responders	0	8	4	1
Proportion Responders (95% CI)	0 (0.0%, 21.8%)	53.3% (26.6%, 78.7%)	26.7% (7.8%, 55.1%)	6.7% (0.2%, 31.9%)
Difference in proportions (95% CI)		53.3 (25.1, 78.7)	26.7 (0.9, 55.1)	6.7 (-16.0, 31.9)
p-value		0.0022	0.0996	1.0000
HDV RNA response is defined as HDV RNA value below lower level of detection (LLOD), where LLOD=10. Proportions in percent are based on the number of subjects in analysis within each treatment group. CI = Confidence interval, calculated using Clopper-Pearson (exact) for within group proportions and exact unconditional for difference in proportions. Fisher's exact test was used for the comparison of respective MXB group and PEG-IFN alfa-2 only group. For the full analysis set, subjects are analysed as randomised (i.e. planned treatment). Program: \Subprogs\Tables\EFF1 HDV RNA Response.sas Date and time program was run: 2019-06-27T12:39. Date and time analysis database was run: 2019-06-03T14:32 Data source: Table 14.2.1-1 A-D				

A resposta às 24 e 48 semanas também foi idêntica entre o PEG-IFN e a BLV (Tabela 3A), com uma diferença de 6,7% (IC 95% -20,3 a 34,4%, p1.000) às 24 semanas e 0,0% (IC 95% -28,9 a 28,9%, p=1,00) às 48 semanas.

Tabela 3A – Supressão virológica às 24 e 48 semanas

HDV RNA response	PEG-IFN (N=15)	MXB 2mg + PEG-IFN (N=15)	MXB 5mg + PEG-IFN (N=15)	MXB 2mg (N=15)
Week 24				
Number of subjects in analysis	15	15	15	15
Number of responders	1	9	9	2
Proportion Responders (95% CI)	6.7% (0.2%, 31.9%)	60.0% (32.3%, 83.7%)	60.0% (32.3%, 83.7%)	13.3% (1.7%, 40.5%)
Difference in proportions (95% CI)		53.3 (18.2, 78.9)	53.3 (18.2, 78.9)	6.7 (-20.3, 34.4)
p-value		0.0052	0.0052	1.0000
Week 48				
Number of subjects in analysis	15	15	15	15
Number of responders	2	12	13	2
Proportion Responders (95% CI)	13.3% (1.7%, 40.5%)	80.0% (51.9%, 95.7%)	86.7% (59.5%, 98.3%)	13.3% (1.7%, 40.5%)
Difference in proportions (95% CI)		66.7 (30.3, 88.7)	73.3 (37.0, 92.5)	0.0 (-28.9, 28.9)
p-value		0.0007	0.0001	1.0000
HDV RNA response is defined as HDV RNA value below lower level of detection (LLoD), where LLoD=10. Proportions in percent are based on the number of subjects in analysis within each treatment group. CI = Confidence interval, calculated using Clopper-Pearson (exact) for within group proportions and exact unconditional for difference in proportions. Fisher's exact test was used for the comparison of respective MXB group and PEG-IFN alfa-2 only group. For the full analysis set, subjects are analysed as randomised (i.e. planned treatment). Program: \Subprogs\Tables\EFF2 HDV RNA Response.sas Date and time program was run: 2019-06-27T12:39. Date and time analysis database was run: 2019-06-03T14:32 Data source: Table 14.2.2-1 A-D				

Resposta avaliada pelo AgHBs

À semana 24, a resposta avaliada pelo AgHBs (negativação do AgHBs ou declínio $>1 \log_{10}$ UI/ml desde o basal) foi obtida em 1/15 doentes (6,7%; IC 95%: 0,2-31,9%) no grupo PegIFN α (grupo A) e em nenhum doente (0%; IC 95%: 0,0-21,8%) no grupo BLV 2 mg (grupo D), diferença de -6.7% (IC 95% -31,9 a 16,0%, $p=1.00$).

À semana 48 e após o período de follow-up às 72 semanas, nenhum dos doentes, em ambos os grupos, obteve resposta com negativação do AgHBs ou declínio $>1 \log_{10}$ UI/ml desde o basal.

Tabela 4A – Resposta do AgHbs às 24, 48 e 72 semanas

HBsAg Response	PEG-IFN (N=15)	MXB 2mg + PEG-IFN (N=15)	MXB 5mg + PEG-IFN (N=15)	MXB 2mg (N=15)
Week 24				
Number of subjects in analysis	15	15	15	15
Number of responders	1	6	2	0
Proportion Responders (95% CI)	6.7% (0.2%, 31.9%)	40.0% (16.3%, 67.7%)	13.3% (1.7%, 40.5%)	0 (0.0%, 21.8%)
Difference in proportions (95% CI)		33.3 (1.2, 62.0)	6.7 (-20.3, 34.4)	-6.7 (-31.9, 16.0)
p-value		0.0801	1.0000	1.0000
Week 48				
Number of subjects in analysis	15	15	15	15
Number of responders	0	7	3	0
Proportion Responders (95% CI)	0 (0.0%, 21.8%)	46.7% (21.3%, 73.4%)	20.0% (4.3%, 48.1%)	0 (0.0%, 21.8%)
Difference in proportions (95% CI)		46.7 (19.2, 73.4)	20.0 (-5.6, 48.1)	-
p-value		0.0063	0.2241	-
Week 72				
Number of subjects in analysis	15	15	15	15
Number of responders	0	6	2	0
Proportion Responders (95% CI)	0 (0.0%, 21.8%)	40.0% (16.3%, 67.7%)	13.3% (1.7%, 40.5%)	0 (0.0%, 21.8%)
Difference in proportions (95% CI)		40.0 (13.4, 67.7)	13.3 (-10.1, 40.5)	-
p-value		0.0169	0.4828	-
HBsAg response is defined as HBsAg negatvation or $>1 \log_{10}$ IU/mL decline. Proportions in percent are based on the number of subjects in analysis within each treatment group. CI = Confidence interval, calculated using Clopper-Pearson (exact) for within group proportions and exact unconditional for difference in proportions. Fisher's exact test was used for the comparison of respective MXB group and PEG-IFN alfa-2 only group. For the full analysis set, subjects are analysed as randomised (i.e. planned treatment). Program: \Subprogs\Tables\EFF2 HBsAg Response.sas Date and time program was run: 2019-06-27T12:40. Date and time analysis database was run: 2019-06-03T14:32 Data source: Table 14.2.5-1 A-D				

Resposta avaliada pelo ADN do VHB

O tratamento com BLV 2 mg resultou em proporções sem diferença estatística de doentes que atingiram a resposta quando avaliada pelo ADN-VHB, por comparação com os doentes do grupo tratado com PegIFN α : 33,3% (5/15) vs. 33,3% (5/15), 33,3% (5/15) vs. 26,7% (4/15) e 40,0% (6/15) vs. 33,3% (5/15), nas avaliações às semanas 24, 48 e 72 respetivamente.

Remissão bioquímica

A normalização da ALT foi definida como ter atingido um valor dentro do intervalo referência (≤ 31 U/L para mulheres e ≤ 41 U/L para homens) e ocorreu na semana 24 em 9/14 doentes (64.3%; IC95%: 35,1-

87,2%), à semana 48 em 11/15 doentes (73,3%; IC 95%: 44,9-92,2%) no grupo de bulevirtida 2 mg (grupo D) e em 0/15 doentes (0%; IC 95%: 0,0-21,8%), 4/15 doentes (26,7%; IC 95%: 7,8-55,1%) no grupo PegIFN α (grupo A), respetivamente à semana 24 e 48. Sendo as diferenças de 64,3% (IC 95% 33,9 a 87,3%, $p < 0,001$) às 24 semanas e 46,7% (IC 95% 8,2 a 75,4%, $p = 0,027$) às 48 semanas.

Na semana 72 não havia diferença estatisticamente significativa entre os grupos, 1/10 doentes (10%; IC 95%: 0,3-44,5%) com normalização da ALT. Sendo a diferença de 13,1% (IC 95% -24,8 a 46,0%, $p = 0,604$).

Tabela 5A – Normalização do ALT às 24, 48 e 72 semanas

ALT normalisation	PEG-IFN (N=15)	MXB 2mg + PEG-IFN (N=15)	MXB 5mg + PEG-IFN (N=15)	MXB 2mg (N=15)
Week 24				
Number of subjects in analysis	15	15	15	14
Number with ALT normalisation	0	1	3	9
Proportion (95% CI)	0 (0.0%, 21.8%)	6.7% (0.2%, 31.9%)	20.0% (4.3%, 48.1%)	64.3% (35.1%, 87.2%)
Difference in proportions (95% CI)		6.7 (-16.0, 31.9)	20.0 (-5.6, 48.1)	64.3 (33.9, 87.2)
p-value		1.0000	0.2241	0.0002
Week 48				
Number of subjects in analysis	15	15	15	15
Number with ALT normalisation	4	4	7	11
Proportion (95% CI)	26.7% (7.8%, 55.1%)	26.7% (7.8%, 55.1%)	46.7% (21.3%, 73.4%)	73.3% (44.9%, 92.2%)
Difference in proportions (95% CI)		0.0 (-32.8, 32.8)	20.0 (-16.0, 52.6)	46.7 (8.2, 75.4)
p-value		1.0000	0.4497	0.0268
Week 72				
Number of subjects in analysis	10	13	15	13
Number with ALT normalisation	1	7	5	3
Proportion (95% CI)	10.0% (0.3%, 44.5%)	53.8% (25.1%, 80.8%)	33.3% (11.8%, 61.6%)	23.1% (5.0%, 53.8%)
Difference in proportions (95% CI)		43.8 (1.2, 74.3)	23.3 (-15.2, 54.6)	13.1 (-24.8, 46.0)
p-value		0.0743	0.3449	0.6036

ALT normalisation is defined as normal ALT value (value within the normal range).

One withdrawn subject in the MXB 2mg group with normal ALT at week 48, used this visit (visit 13) as early termination visit.

Proportions in percent are based on the number of subjects in analysis within each treatment group.

CI = Confidence interval, calculated using Clopper-Pearson (exact) for within group proportions and exact unconditional for difference in proportions.

Fisher's exact test was used for the comparison of respective MXB group and PEG-IFN alfa-2 only group.

For the full analysis set, subjects are analysed as randomised (i.e. planned treatment).

Program: \Subprogs\Tables\EFF2 ALT.sas

Date and time program was run: 2019-06-27T12:40. Date and time analysis database was run: 2019-06-03T14:32

Data source: Table 14.2.3-1 A-D

Manutenção da resposta (medida de resultado combinada)

Após 24 semanas a proporção de doentes que cumpria os critérios definidos para resposta mantida com base no valor de ARN-VHD e normalização da ALT era 2/15 doentes (13,3%; IC 95%: 1,7-40,5%) no grupo de bulevirtida 2 mg (grupo D) e 0/15 doentes (0%; IC 95%: 0,0-21,8%) no grupo PegIFN α (grupo A), não existindo diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento.

O mesmo se verificou à semana 48, 1/15 doentes (6,7%; IC95%: 0,2%-31,9%) no grupo A (PegIFN α) e 2/15 doentes (13,3%; IC 95%: 1,7-40,5%) no grupo D.

No final do período de follow-up à semana 72, a proporção de doentes com resposta mantida combinada diminuiu, com 1/15 doentes (6,7%; IC 95%: 0,2-31,9%) no grupo BLV 2 mg (grupo D) e 0/15 doentes (0%; IC 95%: 0,0-21,8%) no grupo PegIFN α (grupo A), mais uma vez sem diferença estatística significativa.

Desenvolvimento de resistência

Inexistência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no que toca à análise molecular ou de expressão genética. A genotipagem do VHD mostrou que 95% dos doentes estava infetada com o genótipo 1.

Resposta histológica

Apenas foi possível realizar as análises por biópsia em sete doentes do braço BLV 2 mg e quatro doentes do braço PegIFN α .

Dos sete doentes do grupo BLV 2 mg analisados à semana 48 do estudo, seis (86%) apresentaram melhorias da atividade histológica (escala METAVIR e índice de atividade histológica) e quatro (57%) doentes apresentaram melhoria da fibrose (escala de fibrose de ISHAK e escala METAVIR) face à avaliação inicial.

Cirrose hepática

No *baseline* o grau médio de fibrose (avaliado por Fibroscan) foi de 11.01 ±4.66 kPa no grupo PegIFNα e de 13.78 ±5.09 kPa no grupo BLV 2 mg. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas no *baseline* ou em qualquer momento do estudo entre os vários grupos.

Segurança

Ocorreram eventos adversos em 86,7% dos doentes tratados com PEG-IFN e 100% dos doentes tratados com BLV 2mg.

Não ocorreram eventos adversos graves em nenhum dos grupos de tratamento.

Abandonaram o tratamento 2 doentes do grupo do PEG-IFN e 0 doentes do grupo de BLV 2 mg.

Não houve qualquer morte relacionada com EA durante o estudo.

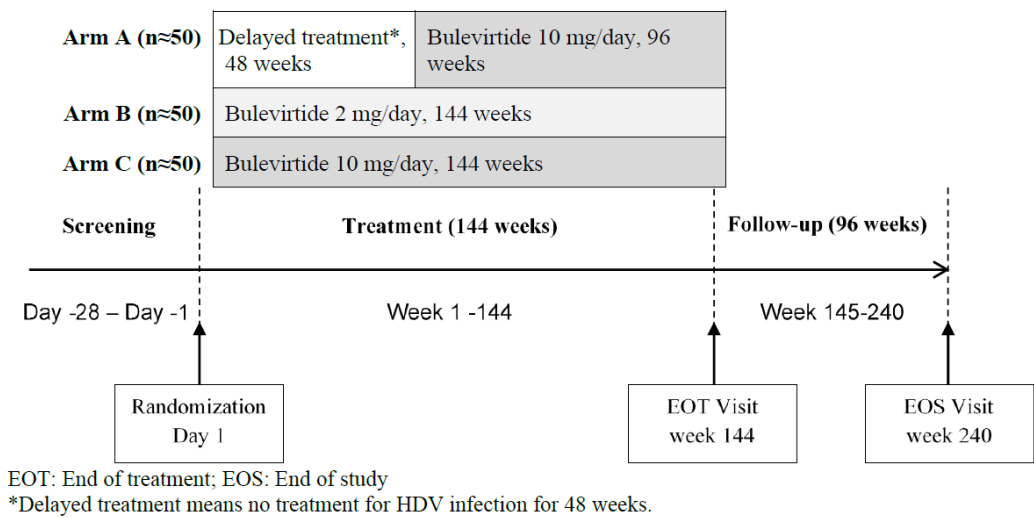
Estudo MYR 301²

Desenho de estudo

O estudo MYR 301² foi um estudo de fase 3, multicêntrico, que teve lugar em 17 centros de 5 países (Alemanha, Itália, Rússia, Suécia, e EUA), aleatorizado, aberto, controlado, que incluiu 150 doentes com idades entre os 18 e os 65 anos, com infeção crónica pelo vírus da hepatite delta, com ou sem cirrose e doença hepática compensada, que eram AgHBs positivos, que foram aleatorizados numa relação de 1:1:1, para receberem tratamento adiado (melhores cuidados de suporte) com bulevirtida, por via subcutânea, na dose de 10 mg uma vez por dia, da semana 48 à 96 (n= 50); bulevirtida, por via subcutânea, na dose de 2 mg por dia durante 144 semanas (n=50); ou bulevirtida, por via subcutânea, na dose de 10 mg uma vez durante 144 semanas (n=50), e avaliou a resposta combinada na semana 48. O estudo, durante as primeiras 48 semanas, compara bulevirtida com melhores cuidados de suporte (tratamento adiado).

O desenho do estudo está representado na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo MYR 301*



Fonte: Extraído de referência 2

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com idades entre os 18 e os 65 anos, com infeção crónica pelo vírus da hepatite delta, com ou sem cirrose e doença hepática compensada, que eram AgHBs positivos. Os doentes para serem incluídos tinham de apresentar anticorpos antivírus da hepatite delta (HDV) ou PCR positivo para ARN do vírus da hepatite delta no soro ou plasma há pelo menos 6 meses, e apresentarem na avaliação PCR positivo para ARN HDV e nível de alanina aminotransferase superior ao limite superior do normal e inferior a dez vezes o limite superior do normal. Para serem incluídos tinham ainda de ter uma albumina sérica superior a 28 g/L.

Foram excluídos os doentes com insuficiência hepática com pontuação *Child-Pugh* superior a 7, com hemorragia ou laqueação atual de varizes esofágicas, ou com história de hemorragia ou laqueação de varizes esofágicas nos últimos 2 anos. Foram também excluídos os doentes com infeção pelo vírus da hepatite C ou infeção VIH não controlada. Foram ainda excluídos, entre outros, os doentes com neoplasia maligna suspeita ou ativa, história de neoplasia maligna, incluindo carcinoma hepático, com depuração de creatinina inferior a 60 ml/minuto (Cockcroft-Gault), com bilirrubinas totais superiores ou iguais a 2,0 mg/dl, com doenças sistémicas do tecido conjuntivo, ou com insuficiência cardíaca NYHA de classe III ou IV.

Aleatorização, alocação aos braços de tratamento, e ocultação

Os doentes foram aleatorizados numa relação de 1:1, para receberem tratamento adiado (melhores cuidados de suporte) ou bulevirtida, por via subcutânea, na dose de 10 mg uma vez por dia, da semana 48 à 96 (n= 50) ou bulevirtida, por via subcutânea, na dose de 2 mg por dia durante 144 semanas (n=50), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. O esquema de aleatorização foi gerado por computador. A aleatorização foi estratificada pela presença de cirrose hepática (sim vs. não).

O estudo teve um desenho aberto, sem ocultação dos braços de tratamento.

Procedimentos

Os doentes receberam tratamento adiado (melhores cuidados de suporte); bulevirtida, por via subcutânea, na dose de 10 mg uma vez por dia, da semana 48 à 96 (n= 50); ou bulevirtida, por via subcutânea, na dose de 2 mg por dia durante 144 semanas (n=50). Todos os doentes terão um período de seguimento de 96 semanas após terminarem o período de tratamento. A injeção de bulevirtida foi efetuada por via subcutânea, pelo próprio doente em casa, e registava num diário as ejeções efetuadas e os eventos adversos. Ao longo do estudo os doentes tinham de preencher questionários de qualidade de vida, que incluíram os questionários EQ-5D, *Fatigue Severity Scale* (FSS), e *Hepatitis Quality of Life Questionnaire* (HQLQ).

Durante as 144 semanas do estudo, estão previstas 19 visitas, ao longo de um período de aproximadamente 3 anos. Os procedimentos durante o estudo estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4: Procedimentos do estudo MYR 301

Assessment/Procedure ^a	Screening	144-Week Treatment Phase (approximately 3 years)*					96-Week Follow-up Phase		
	SCR	V1	V2 – V7	V8	V9 – V18	V19	FU 1	FU 2-5	FU 6/ EOS
	D28 to D1**	W0/ D1	± 2 days: W4, W8, W16, W24, W32, W40	± 2 days: W48	± 2 days: W52, W56, W64, W72, W80, W88, W96, W108, W120, W132	± 2 days: W144	± 3 days: W148	± 7 days: W156, W168, W192, W216	± 7 days: W240
Clinical and Instrumental Evaluations									
Informed Consent ^b	X								
Demographics ^c	X								
Medical History, Prior Therapy ^d	X								
Weight, Height, BMI (Height and BMI at SCR Only)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Physical Examination ^e	X	X ^f	X	X	X	X	X	X	X
Assessment of Local Reactions at the BLV Injection Site ^g		X	X	X	X	X	X		
Vital Signs ^h	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12-Lead ECG	X		X (W8, W24)	X	X (W72, W96, W120)	X		X (W192)	X
Abdominal Ultrasound	X								
Transient Elastometry (Fibroscan)	X			X	X (W96)	X		X (W192)	X
Breath Alcohol Test	X	X							
Inclusion/Exclusion Criteria	X	X							
Assessment/Procedure ^a	Screening	144-Week Treatment Phase (approximately 3 years)*					96-Week Follow-up Phase		
	SCR	V1	V2 – V7	V8	V9 – V18	V19	FU 1	FU 2-5	FU 6/ EOS
	D28 to D1**	W0/ D1	± 2 days: W4, W8, W16, W24, W32, W40	± 2 days: W48	± 2 days: W52, W56, W64, W72, W80, W88, W96, W108, W120, W132	± 2 days: W144	± 3 days: W148	± 7 days: W156, W168, W192, W216	± 7 days: W240
Adverse Events (Including Liver-Related Clinical Events Starting From Randomization)	X (SAE only)	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant Therapy	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Randomization ⁱ		X							
Treatment Dispensing/Return									
BLV ^j		X ^{g,j}	X ^{g,j}	X ^j	X ^j	X ^j			
Treatment Compliance Assessment			X ^g	X	X	X			
Participant Diary Dispensing/Review/Collection		X ^g	X ^g	X	X	X			
Quality of Life Questionnaires (EQ-5D-3L, FSS, HQLQ TM)		X	X (W24, W40)	X	X (W72, W96)	X		X (W192)	X
Local Laboratory/Study Site									
Urine Pregnancy Test ^k	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urine Drug Screening Test	X								
Analyses Performed in Central Laboratory/Samples to Be Sent to Central Laboratory at Once									
Serology (anti-HIV, anti-HCV, anti-HDV)	X								

Fonte: Extraído da referência 2

Medidas de resultado

A medida primária de resultado foi a resposta combinada às 48 semanas, definida como a proporção de doentes com ARN do vírus da hepatite delta indetetável ou com uma redução de pelo menos $2\log_{10}$ UI/ml no ARN do vírus da hepatite delta, e em que a alanina aminotransferase (ALT) se normalizou, avaliados na semana 48.

As medidas de resultado secundárias incluíram, a proporção de doentes com ARN do vírus da hepatite delta indetetável na semana 48 (principal), normalização da ALT na semana 48, proporção de doentes com níveis indetetáveis de ARN do vírus da hepatite delta 24 semanas após o fim do tratamento, proporção de doentes com níveis indetetáveis de ARN do vírus da hepatite delta 48 semanas após o fim do tratamento, e variação da rigidez hepática avaliada por elastografia entre o basal e as semanas 48, 96, 144, 192, e 240.

Análise estatística

Estimou-se que seriam necessários 47 doentes aleatorizados por grupo de tratamento, para detetar uma diferença de 37% (de 8% no grupo comparador para 45% nos grupos bulevirtida 2 mg e 10 mg) na proporção de doentes com resposta combinada, com um poder de 95,6%, a um nível de significância de 5% (bilateral).

A análise primária foi realizada quando todos os participantes tinham completado a visita da semana 48 (visita 8), ou tinham descontinuado prematuramente do estudo.

As análises de eficácia foram realizadas na população ‘conjunto de análise completo (*Full Analysis Set – FAS*)’, que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo, avaliados pelo tratamento ao qual foram alocados, independentemente do tratamento que realmente receberam. As análises de segurança foram realizadas na população de segurança que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

De forma a controlar o erro de tipo I global a um nível de 5%, tendo em conta a análise da semana 24, o nível de significância de 0,05 foi desdobrado, sendo usado 0,01 na semana 24, e 0,04 na semana 48, para a medida de resultado primária (resposta combinada às 24 e 48 semanas). A análise estatística seguiu uma sequência hierárquica de testes com a seguinte ordem: bulevirtida 10 mg – bulevirtida 2 mg. Para controlar para um erro de tipo I em 5%, tendo em conta as análises primária e secundárias, as

medidas de análise secundárias foram testadas usando um procedimento hierarquizado de testes usando a seguinte ordem: a proporção de doentes com ARN do vírus da hepatite delta indetetável na semana 48 (principal) - normalização da ALT na semana 48 - proporção de doentes com níveis indetetáveis de ARN do vírus da hepatite delta 24 semanas após o fim do tratamento - proporção de doentes com níveis indetetáveis de ARN do vírus da hepatite delta 48 semanas após o fim do tratamento - variação da rigidez hepática avaliada por elastografia entre o basal e as semanas 48 – 96 – 144 – 192 - 240.

As populações analisadas encontram-se na Tabela 5. As análises de eficácia, efetuadas na população FAS, incluíram todos os doentes aleatorizados.

Tabela 5: Populações analisadas na semana 48

Analysis Set, (n, %)	Delayed Treatment (N = 51)	BLV 2 mg (N = 49)	BLV 10 mg (N = 50)	Total (N = 150)
Randomized Set	51	49	50	150
Safety Analysis Set	51 (100.0%)	49 (100.0%)	50 (100.0%)	150 (100.0%)
Full Analysis Set	51 (100.0%)	49 (100.0%)	50 (100.0%)	150 (100.0%)
Per Protocol Analysis Set	49 (96.1%)	47 (95.9%)	46 (92.0%)	142 (94.7%)

Fonte: Extraído de referência 2

Resultados

O estudo teve lugar entre 17 de abril de 2019 e 26 de novembro de 2020.

Fluxo de doentes

O estudo MYR 301 incluiu 150 doentes, dos quais 50 alocados ao grupo bulevirtida 10 mg, 49 alocados ao grupo bulevirtida 2 mg, e 51 alocados a melhores cuidados de suporte. Para fins deste relatório apenas os grupos bulevirtida 2 mg e tratamento adiado (melhores cuidados de suporte), foram considerados.

Completaram as 48 semanas de estudo, 50 doentes (98,0%) no grupo tratamento adiado (melhores cuidados de suporte), e 48 doentes (98,0%) no grupo bulevirtida 2 mg. Descontinuaram tratamento, um doente (2,0%) no grupo tratamento adiado (melhores cuidados de suporte), e um doente (2,0%) no grupo bulevirtida 2 mg.

Estes dados são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Fluxo de doentes até à semana 48 (população FAS)

Participant Disposition	Delayed Treatment (N = 51)	BLV 2 mg (N = 49)	BLV 10 mg (N = 50)
Screened	—	—	—
Screening Failures	—	—	—
Randomized	51	49	50
Did Not Receive Study Medication ^a	51 (100.0%)	0	0
Received Study Medication	0	49 (100.0%)	50 (100.0%)
Completed Week 48	50 (98.0%)	48 (98.0%)	47 (94.0%)
Prematurely Withdrawn Before Week 48 ^b	1 (2.0%)	1 (2.0%)	3 (6.0%)
Primary Reason for Withdrawal ^c			
Withdrawal of Consent	0	1 (100.0%)	2 (66.7%)
Pregnancy	1 (100.0%)	0	0
Physician Decision	0	0	1 (33.3%)

Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

A idade média era de 41,8 anos. A maioria dos doentes era do sexo masculino (57,3%), e raça branca (82,7%). Mais doentes no grupo bulevirtida 2 mg eram do sexo masculino (61,2% vs. 51,0%), e de raça branca (83,7% vs. 78,4%). Mais doentes no grupo do tratamento adiado (melhores cuidados de suporte) apresentavam obesidade definida por um IMV $\geq$ 30 Kg/m² (9,8% vs. 2,0%).

As características demográficas das populações incluídas no estudo MYR 301 por grupo de tratamento encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7: Características demográficas

Characteristic	Delayed Treatment (N = 51)	BLV 2 mg (N = 49)	BLV 10 mg (N = 50)	Total (N = 150)
Sex (n, %)				
Male	26 (51.0%)	30 (61.2%)	30 (60.0%)	86 (57.3%)
Female	25 (49.0%)	19 (38.8%)	20 (40.0%)	64 (42.7%)
Age (Years)				
Mean (SD)	40.5 (7.5)	43.6 (9.0)	41.3 (8.5)	41.8 (8.4)
Q1, Q3	35.0, 45.0	39.0, 49.0	35.0, 46.0	36.0, 47.0
Min, Max	27, 61	19, 62	22, 60	19, 62
Median (IQR)	40.0 (10.0)	43.0 (10.0)	40.0 (11.0)	41.0 (11.0)
Race (n, %)				
White	40 (78.4%)	41 (83.7%)	43 (86.0%)	124 (82.7%)
Black or African American	0	0	1 (2.0%)	1 (0.7%)
Asian	11 (21.6%)	8 (16.3%)	6 (12.0%)	25 (16.7%)
BMI (kg/m ²)				
Mean (SD)	25.26 (3.86)	24.40 (3.09)	25.09 (3.64)	24.92 (3.55)
Q1, Q3	22.36, 27.90	22.37, 26.67	22.60, 27.22	22.40, 27.04
Min, Max	18.5, 34.8	19.5, 31.4	17.6, 35.9	17.6, 35.9
Median (IQR)	25.14 (5.54)	24.22 (4.30)	24.86 (4.62)	24.76 (4.64)
BMI Categories				
< 30 kg/m ²	46 (90.2%)	48 (98.0%)	45 (90.0%)	139 (92.7%)
≥ 30 kg/m ²	5 (9.8%)	1 (2.0%)	5 (10.0%)	11 (7.3%)

Fonte: Extraído de referência 2

Em geral, as características clínicas dos doentes estavam equilibradas entre grupos de tratamento. Nos grupos de tratamento adiado (melhores cuidados de suporte) e bulevirtida 2 mg, respetivamente, 47,1%, e 46,9% apresentavam cirrose hepática, 92,2% e 91,8% eram antigénio HBe negativos, 56,9% e 53,1% tinham recebido previamente tratamento com interferão, tinham valores de ALT de 101,6±61,9 e 107,9±62,5, e tinham ARN da hepatite delta 5,077±1,358 e 5,007±1,317 log₁₀UI/ml. Contudo, observaram-se ligeiras diferenças em termos de genótipos da hepatite B, mas não é provável que estas diferenças influenciem o resultado.

As características clínicas das populações incluídas no estudo MYR 301 por grupo de tratamento encontram-se na Tabela 8.

Tabela 8: *Características clínicas*

Characteristic	Delayed Treatment (N = 51)	BLV 2 mg (N = 49)	BLV 10 mg (N = 50)	Total (N = 150)
Cirrhosis Status (n, %)				
Present	24 (47.1%)	23 (46.9%)	24 (48.0%)	71 (47.3%)
Absent	27 (52.9%)	26 (53.1%)	26 (52.0%)	79 (52.7%)
Child-Pugh Score ^a				
Mean (SD)	5.2 (0.4)	5.3 (0.5)	5.3 (0.5)	5.3 (0.4)
Median (IQR)	5.0 (0.0)	5.0 (1.0)	5.0 (1.0)	5.0 (1.0)
Child-Pugh Class ^a				
A	24 (100.0%)	23 (100.0%)	24 (100.0%)	71 (100.0%)
HDV Genotype				
Genotype 1	51 (100.0%)	49 (100.0%)	49 (98.0%)	149 (99.3%)
Genotype 5	0	0	1 (2.0%)	1 (0.7%)
HBV Genotype ^b				
Genotype A	4 (7.8%)	1 (2.0%)	4 (8.0%)	9 (6.0%)
Genotype D	39 (76.5%)	45 (91.8%)	42 (84.0%)	126 (84.0%)
Genotype E	0	0	1 (2.0%)	1 (0.7%)
No data	8 (15.7%)	3 (6.1%)	3 (6.0%)	14 (9.3%)
Characteristic	Delayed Treatment (N = 51)	BLV 2 mg (N = 49)	BLV 10 mg (N = 50)	Total (N = 150)
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)				
n/nmiss	51/0	48/1	49/1	148/2
Mean (SD)	0.885 (0.989)	1.311 (1.300)	1.110 (1.263)	1.098 (1.194)
HDV RNA (log ₁₀ IU/mL)				
n/nmiss	51/0	48/1	50/0	149/1
Mean (SD)	5.077 (1.358)	5.007 (1.317)	5.052 (1.398)	5.046 (1.350)
HBeAg Status, n (%)				
Negative	47 (92.2%)	45 (91.8%)	43 (86.0%)	135 (90.0%)
HBsAg (log ₁₀ IU/mL)				
n/nmiss	51/0	48/1	50/0	149/1
Mean (SD)	3.676 (0.465)	3.667 (0.511)	3.615 (0.575)	3.653 (0.516)
ALT (U/L)				
Mean (SD)	101.6 (61.9)	107.9 (62.5)	123.4 (80.6)	110.9 (69.0)
Previous IFN Therapy				
No	22 (43.1%)	23 (46.9%)	21 (42.0%)	66 (44.0%)
Yes	29 (56.9%)	26 (53.1%)	29 (58.0%)	84 (56.0%)

Fonte: Extraído de referência 2

Eficácia

Resposta combinada

A resposta combinada foi definida como a proporção de doentes com ARN do vírus da hepatite delta indetetável ou com uma redução de pelo menos $2\log_{10}$ UI/ml no ARN do vírus da hepatite delta, e em que a alanina aminotransferase (ALT) se normalizou, avaliados nas semanas 24 e 48.

Às 24 semanas, observou-se uma resposta combinada em 0/51 doentes (0%; IC95% 0,0 a 7,0) no grupo de tratamento adiado (melhores cuidados de suporte), e em 18/49 doentes (36,7%; IC95% 23,4 a 51,7) no grupo bulevirtida 2 mg (diferença entre grupos: 36,7%; IC95% 20,0 a 56,1; $p < 0,0001$).

Às 48 semanas, observou-se uma resposta combinada em 1/51 doentes (2,0%; IC95% 0,0 a 10,4) no grupo de tratamento adiado (melhores cuidados de suporte), e em 22/49 doentes (44,9%; IC95% 30,7 a 59,8) no grupo bulevirtida 2 mg (diferença entre grupos: 42,9%; IC95% 27,0 a 58,5; $p < 0,0001$).

A resposta combinada parece aumentar ao longo do tempo, sendo de 0% na semana 4, 22,4% na semana 16, 34,7% na semana 24, e 44,9% na semana 48.

Resposta virológica

Às 24 semanas, apresentava ARN do vírus da hepatite delta não detetável 0/51 doentes (0%) no grupo de tratamento adiado (melhores cuidados de suporte), e 3/49 doentes (6,1%; IC95% 1,3 a 16,9) no grupo bulevirtida 2 mg (diferença entre grupos: 6,1%).

Às 48 semanas, apresentava ARN do vírus da hepatite delta não detetável 0/51 doentes (0%) no grupo de tratamento adiado (melhores cuidados de suporte), e 6/49 doentes (12,2%; IC95% 4,6 a 24,8) no grupo bulevirtida 2 mg. Não é reportado o significado estatístico das diferenças observadas, pelo que se presume que não tiveram significado estatístico. Os níveis de ARN indetetável às 48 semanas era a medida de resultado secundária principal, a ser testada logo a seguir ao efeito do tratamento na medida de resultado primária. No caso de não apresentar significado estatístico, as outras medidas de resultado secundárias já não poderiam ser testadas.

Às 48 semanas, apresentava ARN do vírus da hepatite delta não detetável ou uma redução no ARN do vírus da hepatite delta superior ou igual a $2 \log_{10}$ UI/ml, 3,9% (IC95% 0,5 a 13,5) dos doentes no grupo

do tratamento adiado (melhores cuidados de suporte), e 71,4% (IC95% 56,7 a 83,4) no grupo bulevirtida 2 mg (p nominal<0,0001).

Resposta bioquímica - Normalização da alanina aminotransferase (ALT)

Às 24 semanas, apresentavam normalização da ALT 3/51 doentes (5,9%; IC95% 1,2 a 16,2) no grupo de tratamento adiado (melhores cuidados de suporte), e 26/49 doentes (53,1%; IC95% 38,3 a 67,5) no grupo bulevirtida 2 mg (diferença entre grupos: 47,2%; IC95% 30,6 a 62,5; p<0,0001).

Às 48 semanas, apresentavam normalização da ALT 6/51 doentes (11,8%; IC95% 4,4 a 23,9) no grupo de tratamento adiado (melhores cuidados de suporte), e 25/49 doentes (51,0%; IC95% 36,3 a 65,6) no grupo bulevirtida 2 mg (diferença entre grupos: 39,3%; IC95% 19,9 a 55,8; p<0,0001).

Variação da rigidez hepática (Fibroscan) avaliada na semana 48

A variação da rigidez hepática incluiu 45/51 doentes (88,2%) no grupo do tratamento adiado (melhores cuidados de suporte), e 48/49 doentes (98,0%) no grupo bulevirtida 2 mg.

Na semana 48, a variação média (quadrados mínimos) na rigidez hepática (Fibroscan) foi de 0,88 kPa (IC95% -0,80 a 2,56) no grupo do tratamento adiado (melhores cuidados de suporte), e de -3,08 kPa (IC95% -4,70 a -1,46) no grupo bulevirtida 2 mg, com uma diferença entre grupos de -3,96 kPa (IC95% -6,28 a -1,64; p= 0,0010), favorecendo o grupo bulevirtida 2 mg.

Variação da fibrose hepática (METAVIR) avaliada na semana 48

A variação da fibrose hepática era uma medida exploratória.

A variação da fibrose hepática incluiu 26/51 doentes (51,0%) no grupo do tratamento adiado (melhores cuidados de suporte), e 25/49 doentes (51,0%) no grupo bulevirtida 2 mg.

Na semana 48, apresentaram uma redução de pelo menos um estágio na classificação Metavir de fibrose 10/26 doentes (38,5%; IC95% 20,2 a 59,4) no grupo do tratamento adiado (melhores cuidados de suporte), e 13/25 doentes (52,0%; IC95% 31,3 a 72,2) no grupo bulevirtida 2 mg.

Qualidade de vida

São reportados resultados utilizando o questionário EQ-5D-3L (mobilidade, autocuidado, atividades habituais, dor/desconforto, e ansiedade depressão), EQ-VAS, FSS e HQLQ (componente física e emocional).

Em geral estes questionários não sugerem agravamento da qualidade de vida com bulevirtida, mas o facto de a qualidade de vida ser uma medida de resultado exploratória que foi reportada de forma descritiva, não ser reportada informação sobre a percentagem de resposta aos questionários ao longo do estudo, e ser um estudo com um desenho aberto e elevado risco de viés para esta medida de resultado, tornam difícil a interpretação dos resultados.

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 36/51 doentes (76,5%) no grupo tratamento adiado (melhores cuidados de suporte) e em 40/49 doentes (81,6%) no grupo bulevirtida 2 mg.

Observaram-se eventos adversos graves em 1/51 doentes (2,0%) no grupo tratamento adiado (melhores cuidados de suporte) e em 2/49 doentes (4,1%) no grupo bulevirtida 2 mg.

Observaram-se eventos adversos de grau 3 a 5 em 3/51 doentes (5,9%) no grupo tratamento adiado (melhores cuidados de suporte) e em 5/49 doentes (10,2%) no grupo bulevirtida 2 mg.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 0/51 doentes (0%) no grupo tratamento adiado (melhores cuidados de suporte) e em 0/49 doentes (0%) no grupo bulevirtida 2 mg.

Não foi observada nenhuma morte relacionada com o tratamento em nenhum dos grupos de tratamento.

Eventos adversos mais frequentemente observados no grupo bulevirtida 2 mg foram eosinofilia (10,2% vs. 0%), náuseas (6,1% vs. 3,9%), fadiga (10,2% vs. 2,0%), nasofaringite (8,2% vs. 3,9%), artralgias (6,1% vs. 0%), cefaleias (18,4% vs. 0%), e prurido (12,2% vs. 0%).

Os eventos adversos mais frequentes encontram-se na Tabela 9.

Tabela 9: Eventos adversos no estudo MYR 301

Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term	Delayed Treatment (N = 51)	BLV 2 mg (N = 49)	BLV 10 mg (N = 50)
Number of participants experiencing any treatment-emergent adverse event	39 (76.5%)	40 (81.6%)	44 (88.0%)
Blood and lymphatic system disorders	15 (29.4%)	17 (34.7%)	15 (30.0%)
Leukopenia	9 (17.6%)	6 (12.2%)	5 (10.0%)
Thrombocytopenia	8 (15.7%)	5 (10.2%)	5 (10.0%)
Lymphopenia	4 (7.8%)	3 (6.1%)	4 (8.0%)
Eosinophilia	0	5 (10.2%)	5 (10.0%)
Neutropenia	3 (5.9%)	2 (4.1%)	5 (10.0%)
Anaemia	3 (5.9%)	3 (6.1%)	2 (4.0%)
Cardiac disorders	2 (3.9%)	1 (2.0%)	6 (12.0%)
Bradycardia	0	0	3 (6.0%)
Gastrointestinal disorders	4 (7.8%)	8 (16.3%)	14 (28.0%)
Nausea	2 (3.9%)	3 (6.1%)	4 (8.0%)
Abdominal pain upper	1 (2.0%)	0	6 (12.0%)
Abdominal pain	1 (2.0%)	1 (2.0%)	3 (6.0%)
General disorders and administration site conditions	2 (3.9%)	14 (28.6%)	23 (46.0%)
Fatigue	1 (2.0%)	5 (10.2%)	7 (14.0%)
Injection site reaction	0	3 (6.1%)	4 (8.0%)
Injection site erythema	0	2 (4.1%)	4 (8.0%)
Asthenia	0	2 (4.1%)	3 (6.0%)
Injection site pruritus	0	1 (2.0%)	3 (6.0%)
Injection site swelling	0	1 (2.0%)	3 (6.0%)
Infections and infestations	13 (25.5%)	11 (22.4%)	11 (22.0%)
Nasopharyngitis	2 (3.9%)	4 (8.2%)	0
Investigations	8 (15.7%)	11 (22.4%)	11 (22.0%)
Alanine aminotransferase increased	3 (5.9%)	2 (4.1%)	3 (6.0%)
Aspartate aminotransferase increased	3 (5.9%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Total bile acids increased	0	1 (2.0%)	3 (6.0%)
Metabolism and nutrition disorders	9 (17.6%)	8 (16.3%)	9 (18.0%)
Vitamin D deficiency	8 (15.7%)	6 (12.2%)	8 (16.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (2.0%)	7 (14.3%)	8 (16.0%)
Arthralgia	0	3 (6.1%)	4 (8.0%)
Nervous system disorders	0	11 (22.4%)	13 (26.0%)
Headache	0	9 (18.4%)	10 (20.0%)
Psychiatric disorders	2 (3.9%)	1 (2.0%)	5 (10.0%)
Sleep disorder	1 (2.0%)	0	3 (6.0%)
Renal and urinary disorders	3 (5.9%)	4 (8.2%)	5 (10.0%)
Proteinuria	2 (3.9%)	3 (6.1%)	1 (2.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (2.0%)	9 (18.4%)	12 (24.0%)
Pruritus	0	6 (12.2%)	8 (16.0%)
Vascular disorders	1 (2.0%)	2 (4.1%)	4 (8.0%)
Hypertension	0	1 (2.0%)	3 (6.0%)

Fonte: Extraído de referência 2

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de bulevirtida foi depois analisado para cada medida de resultado.

Doentes adultos com infeção crónica pelo vírus da hepatite delta (VHD), positivos para o ARN-VHD no plasma (ou soro), com doença hepática compensada, elegíveis para tratamento com peginterferão alfa-2a

Comparação bulevirtida vs. peginterferão alfa

Em termos de eficácia comparativa, bulevirtida 2 mg em comparação com peginterferão alfa, não mostrou benefício adicional em relação a nenhuma das medidas de resultado incluídas na matriz de avaliação.

Mortalidade

Não foram reportadas mortes durante o estudo em nenhum dos grupos de tratamento.

Assim, não ficou demonstrado benefício adicional de bulevirtida, em comparação com peginterferão alfa, em relação a mortalidade global.

Qualidade de vida

Não foram reportados dados de qualidade de vida.

Assim, não ficou demonstrado benefício adicional de bulevirtida, em comparação com peginterferão alfa, em relação a qualidade de vida.

Cirrose hepática

No basal, o grau médio de fibrose (avaliado por Fibroscan) foi de 11,01 $\pm$ 4,66 kPa no grupo PegIFN α e de 13,78 $\pm$ 5,09 kPa no grupo bulevirtida 2 mg. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas no basal ou em qualquer momento do estudo entre os dois grupos de tratamento.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de bulevirtida, em comparação com peginterferão alfa, em relação a medida de resultado cirrose hepática.

Carcinoma hepatocelular

Não foram reportados dados de carcinoma hepatocelular.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de bulevirtida, em comparação com peginterferão alfa, em relação a medida de resultado carcinoma hepatocelular.

Supressão virológica

O indicador primário de eficácia foi atingido 24 semanas após o fim do tratamento (semana 72) em 6,7% (1/15) (IC 95% 0,2% a 31,9%) dos doentes tratados com bulevirtida 2 mg, em comparação com nenhum doente (0%; IC 95% 0,0 a 21,8%) no grupo de doentes tratados com PegIFN α em monoterapia, sem diferença estatisticamente significativa entre grupos de tratamento (diferença: 6,7; IC 95% -16,0 a 31,9%; p=NS).

À semana 24, a resposta avaliada pelo AgHBs (negação do AgHBs ou declínio $>1 \log_{10}$ UI/ml desde o basal) foi obtida em 1/15 doentes (6,7%; IC 95% 0,2 a 31,9%) no grupo PegIFN α e em nenhum doente (0%; IC 95%: 0,0 a 21,8%) no grupo bulevirtida 2 mg, diferença entre grupos de -6.7% (IC 95% -31,9 a 16,0%; p=1.00).

À semana 48, e após o período de seguimento, às 72 semanas, nenhum dos doentes, em ambos os grupos, obteve resposta com negação do AgHBs ou declínio $>1 \log_{10}$ UI/ml desde o basal.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de bulevirtida, em comparação com peginterferão alfa, em relação a medida de resultado supressão virológica.

Desenvolvimento de resistência

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento no que toca à análise molecular ou de expressão genética.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de bulevirtida, em comparação com peginterferão alfa, em relação a medida de resultado desenvolvimento de resistência.

Remissão bioquímica

A normalização da ALT foi definida como ter um valor dentro do intervalo referência na altura da avaliação (≤ 31 U/L para mulheres e ≤ 41 U/L para homens) e ocorreu, no grupo de bulevirtida 2 mg, na semana 24 em 9/14 doentes (64,3%; IC95% 35,1 a 87,2%), e na semana 48 em 11/15 doentes (73,3%; IC 95% 44,9 a 92,2%) e, no grupo PegIFN α , na semana 24, em 0/15 doentes (0%; IC 95% 0,0 a 21,8%), e na semana 48, em 4/15 doentes (26,7%; IC 95%: 7,8-55,1%), com diferença entre grupos de tratamento de 64,3% (IC 95% 33,9 a 87,3%, $p < 0,001$) às 24 semanas e de 46,7% (IC 95% 8,2 a 75,4%, $p = 0,027$) às 48 semanas. Na semana 72 não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento (diferença de 13,1%; IC 95% -24,8 a 46,0%; $p = 0,604$), em relação à normalização da ALT.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de bulevirtida, em comparação com peginterferão alfa, em relação a medida de resultado remissão bioquímica.

Manutenção da resposta

Na semana 24, a proporção de doentes que cumpria os critérios definidos para resposta mantida com base no valor de ARN-VHD e normalização da ALT era 2/15 doentes (13,3%; IC 95% 1,7 a 40,5%) no grupo de bulevirtida 2 mg e 0/15 doentes (0%; IC 95% 0,0 a 21,8%) no grupo PegIFN α , não existindo diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento. O mesmo se verificou à semana 48, 1/15 doentes (6,7%; IC95% 0,2% a 31,9%) no grupo PegIFN α e 2/15 doentes (13,3%; IC 95% 1,7 a 40,5%) no grupo bulevirtida 2 mg. No final do período de seguimento, à semana 72, a proporção de doentes com resposta combinada mantida diminuiu, com 1/15 doentes (6,7%; IC 95% 0,2 a 31,9%) no grupo bulevirtida 2 mg e 0/15 doentes (0%; IC 95% 0,0 a 21,8%) no grupo PegIFN α mais uma vez sem diferença estatisticamente significativa.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de bulevirtida, em comparação com peginterferão alfa, em relação a medida de resultado manutenção da resposta.

Resposta histológica

Não foram reportados dados de resposta histológica.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de bulevirtida, em comparação com peginterferão alfa, em relação a medida de resultado resposta histológica.

Mortalidade por eventos adversos

Não foram reportados dados de mortalidade por eventos adversos.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de bulevirtida, em comparação com peginterferão alfa, em relação a medida de resultado mortalidade por eventos adversos.

Taxa de abandono por eventos adversos

Abandonaram o tratamento 2 doentes do grupo do PEG-IFN e 0 doentes do grupo de BLV 2 mg.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de bulevirtida, em comparação com peginterferão alfa, em relação a medida de resultado taxa de abandono por eventos adversos.

Eventos adversos graves

Não ocorreram eventos adversos graves em nenhum dos grupos de tratamento.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de bulevirtida, em comparação com peginterferão alfa, em relação a medida de resultado taxa de eventos adversos graves.

Eventos adversos

Ocorreram eventos adversos em 86,7% dos doentes tratados com PEG-IFN e 100% dos doentes tratados com BLV 2mg.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de bulevirtida, em comparação com peginterferão alfa, em relação a medida de resultado taxa de eventos adversos.

Doentes adultos com infeção crónica pelo vírus da hepatite delta (VHD), positivos para o ARN-VHD no plasma (ou soro), com doença hepática compensada, não elegíveis para tratamento com peginterferão alfa-2a

Comparação bulevirtida vs. melhores cuidados de suporte

Em termos de eficácia comparativa, bulevirtida 2 mg em comparação com melhores cuidados de suporte, mostrou benefício adicional em relação a resposta virológica, manutenção da resposta e remissão bioquímica, e não demonstrou benefício adicional em relação a mortalidade, qualidade de vida, cirrose hepática, carcinoma hepatocelular, desenvolvimento de resistência, resposta histológica, mortalidade por eventos adversos, descontinuação de tratamento por eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, e eventos adversos.

Mortalidade

Não foram reportadas mortes durante o estudo em nenhum dos grupos de tratamento.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de bulevirtida, em comparação com melhores cuidados de suporte, em relação a ‘mortalidade global’.

Qualidade de vida

São reportados resultados utilizando o questionário EQ-5D-3L (mobilidade, autocuidado, atividades habituais, dor/desconforto, e ansiedade depressão), EQ-VAS, FSS e HQLQ (componente física e emocional). Em geral estes questionários não sugerem agravamento da qualidade de vida com bulevirtida, mas o facto de a qualidade de vida ser uma medida de resultado exploratória que foi reportada de forma descritiva, não ser reportada informação sobre a percentagem de resposta aos questionários ao longo do estudo, e ser um estudo com um desenho aberto e elevado risco de viés para esta medida de resultado, tornam difícil a interpretação dos resultados.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de bulevirtida, em comparação com melhores cuidados de suporte, em relação a ‘qualidade de vida’.

Cirrose hepática

Não foram reportados dados credíveis de evolução da cirrose hepática a longo prazo. De acordo com o TAIM, não se observou durante as 48 semanas do estudo, desenvolvimento de cirrose, ou desenvolvimento ou agravamento de icterícia ou de encefalopatia hepática, em nenhum dos grupos de tratamento.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de bulevirtida, em comparação com melhores cuidados de suporte, em relação à medida de resultado ‘cirrose hepática’.

Carcinoma hepatocelular

Não foram reportados dados credíveis de carcinoma hepatocelular longo prazo. De acordo com o TAIM, não se observou durante as 48 semanas do estudo, desenvolvimento de carcinoma hepatocelular em nenhum dos grupos de tratamento.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de bulevirtida, em comparação com melhores cuidados de suporte, em relação a medida de resultado ‘carcinoma hepatocelular’.

Resposta virológica

Às 24 semanas, apresentava ARN do vírus da hepatite delta não detetável 0/51 doentes (0%) no grupo de tratamento adiado (melhores cuidados de suporte), e 3/49 doentes (6,1%; IC95% 1,3 a 16,9) no grupo bulevirtida 2 mg (diferença entre grupos: 6,1%).

Às 48 semanas, apresentava ARN do vírus da hepatite delta não detetável 0/51 doentes (0%) no grupo de tratamento adiado (melhores cuidados de suporte), e 6/49 doentes (12,2%; IC95% 4,6 a 24,8) no grupo bulevirtida 2 mg. Os níveis de ARN indetetável às 48 semanas era a medida de resultado secundária principal, a ser testada logo a seguir ao efeito do tratamento na medida de resultado primária. Não é reportado o significado estatístico da diferença observada entre grupos de tratamento, pelo que se presume que não teve significado estatístico. No caso de não apresentar significado estatístico, as outras medidas de resultado secundárias já não poderiam ser testadas.

Às 48 semanas, apresentava ARN do vírus da hepatite delta não detetável ou uma redução no ARN do vírus da hepatite delta superior ou igual a 2 log₁₀ UI/ml, 3,9% (IC95% 0,5 a 13,5) dos doentes no grupo

do tratamento adiado (melhores cuidados de suporte), e 71,4% (IC95% 56,7 a 83,4) no grupo bulevirtida 2 mg (p nominal<0,0001).

A medida de resultado primária era a resposta combinada. A resposta combinada foi definida como a proporção de doentes com ARN do vírus da hepatite delta indetetável ou com uma redução de pelo menos $2\log_{10}$ UI/ml no ARN do vírus da hepatite delta, e em que a alanina aminotransferase (ALT) se normalizou, avaliados nas semanas 24 e 48. Às 24 semanas, observou-se uma resposta combinada em 0/51 doentes (0%; IC95% 0,0 a 7,0) no grupo de tratamento adiado (melhores cuidados de suporte), e em 18/49 doentes (36,7%; IC95% 23,4 a 51,7) no grupo bulevirtida 2 mg (diferença entre grupos: 36,7%; IC95% 20,0 a 56,1; p<0,0001). Às 48 semanas, observou-se uma resposta combinada em 1/51 doentes (2,0%; IC95% 0,0 a 10,4) no grupo de tratamento adiado (melhores cuidados de suporte), e em 22/49 doentes (44,9%; IC95% 30,7 a 59,8) no grupo bulevirtida 2 mg (diferença entre grupos: 42,9%; IC95% 27,0 a 58,5; p<0,0001). A resposta combinada parece aumentar ao longo do tempo, sendo de 0% na semana 4, 22,4% na semana 16, 34,7% na semana 24, e 44,9% na semana 48.

Assim, embora não seja um resultado controlado para um erro de tipo I em 5%, considera-se que foi demonstrado benefício adicional de bulevirtida 2 mg, em comparação com melhores cuidados de suporte, em relação a medida de resultado 'resposta virológica'.

Desenvolvimento de resistências

Não foram reportados dados de desenvolvimento de resistências.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de bulevirtida, em comparação com melhores cuidados de suporte, em relação a medida de resultado 'desenvolvimento de resistências'.

Remissão bioquímica

A normalização da ALT era uma medida de resultado secundária, que só seria testada se a proporção de doentes com níveis de ARN do vírus da hepatite delta indetetável, que o precedia na hierarquia de testes para controlar para um erro de tipo I em 5%, tivesse significado estatístico. Assim, a normalização da ALT já não poderia ser formalmente testada.

Às 24 semanas, apresentava normalização da ALT 3/51 doentes (5,9%; IC95% 1,2 a 16,2) no grupo de tratamento adiado (melhores cuidados de suporte), e 26/49 doentes (53,1%; IC95% 38,3 a 67,5) no

grupo bulevirtida 2 mg (diferença entre grupos: 47,2%; IC95% 30,6 a 62,5; p nominal<0,0001). Às 48 semanas, apresentava normalização da ALT 6/51 doentes (11,8%; IC95% 4,4 a 23,9) no grupo de tratamento adiado (melhores cuidados de suporte), e 25/49 doentes (51,0%; IC95% 36,3 a 65,6) no grupo bulevirtida 2 mg (diferença entre grupos: 39,3%; IC95% 19,9 a 55,8; p nominal<0,0001).

Contudo, salienta-se que a medida de resultado primária era a resposta combinada, definida como a proporção de doentes com ARN do vírus da hepatite delta indetetável ou com uma redução de pelo menos $2\log_{10}$ UI/ml no ARN do vírus da hepatite delta, e proporção de doentes em que a alanina aminotransferase (ALT) se normalizou. Às 48 semanas, observou-se uma resposta combinada em 1/51 doentes (2,0%; IC95% 0,0 a 10,4) no grupo de tratamento adiado (melhores cuidados de suporte), e em 22/49 doentes (44,9%; IC95% 30,7 a 59,8) no grupo bulevirtida 2 mg (diferença entre grupos: 42,9%; IC95% 27,0 a 58,5; p<0,0001). Ou seja, em relação à medida de resultado primária, que era uma medida de resultado composta, e que teve significado estatístico, observou-se que os dois componentes dessa medida contribuíram para esse resultado, tendo-se observado uma resposta virológica com bulevirtida (avaliada pela proporção de doentes com ARN do vírus da hepatite delta indetetável ou com uma redução de pelo menos $2\log_{10}$ UI/ml no ARN do vírus da hepatite delta), e uma resposta bioquímica (avaliada pela normalização dos níveis de transaminases - ALT).

Assim, embora não seja um resultado controlado para um erro de tipo I em 5%, considera-se que foi demonstrado benefício adicional de bulevirtida 2 mg, em comparação com melhores cuidados de suporte, em relação a medida de resultado 'remissão bioquímica'.

Manutenção da resposta

A resposta combinada parece aumentar ao longo do tempo, sendo de 0% na semana 4, 22,4% na semana 16, 34,7% na semana 24, e 44,9% na semana 48. Em termos de ARN do vírus da hepatite delta não detetável, no grupo bulevirtida 2 mg, a proporção de doentes aumentou de 6,1% (IC95% 1,3 a 16,9) às 24 semanas, para 12,2% (IC95% 4,6 a 24,8%) às 48 semanas. Observou-se uma redução de pelo menos $2\log_{10}$ UI/ml no ARN do vírus da hepatite delta, em 10,2% dos doentes na semana 8, 55,1% na semana 24, e 68,0% na semana 48. Trata-se, no entanto, de um resultado exploratório. Adicionalmente, não existem ainda dados a longo prazo e, nomeadamente, percentagem de recidivas após terminar o tratamento.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de bulevirtida, em comparação com melhores cuidados de suporte, em relação a medida de resultado ‘manutenção da resposta’.

Resposta histológica

A variação da fibrose hepática incluiu 26/51 doentes (51,0%) no grupo do tratamento adiado (melhores cuidados de suporte), e 25/49 doentes (51,0%) no grupo bulevirtida 2 mg.

Na semana 48, apresentaram uma redução de pelo menos um estágio na classificação Metavir de fibrose 10/26 doentes (38,5%; IC95% 20,2 a 59,4) no grupo do tratamento adiado (melhores cuidados de suporte), e 13/25 doentes (52,0%; IC95% 31,3 a 72,2) no grupo bulevirtida 2 mg.

Contudo, a variação da fibrose hepática era uma medida exploratória, que incluiu apenas metade dos doentes incluídos no estudo MYR 301.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de bulevirtida, em comparação com melhores cuidados de suporte, em relação a medida de resultado ‘resposta histológica’.

Mortalidade por eventos adversos

Não se observaram mortes relacionada com o tratamento durante o estudo.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de bulevirtida, em comparação com melhores cuidados de suporte, em relação a medida de resultado ‘mortalidade por eventos adversos’.

Taxa de abandono por eventos adversos

Nenhum doente descontinuou tratamento por eventos adversos.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de bulevirtida, em comparação com melhores cuidados de suporte, em relação a medida de resultado ‘descontinuação de tratamento por eventos adversos’.

Eventos adversos graves

Observaram-se eventos adversos graves em 1/51 doentes (2,0%) no grupo tratamento adiado (melhores cuidados de suporte) e em 2/49 doentes (4,1%) no grupo bulevirtida 2 mg.

Observaram-se eventos adversos de grau 3 a 5 em 3/51 doentes (5,9%) no grupo tratamento adiado (melhores cuidados de suporte) e em 5/49 doentes (10,2%) no grupo bulevirtida 2 mg.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de bulevirtida, em comparação com melhores cuidados de suporte, em relação a medida de resultado ‘eventos adversos graves’.

Eventos adversos

Observaram-se eventos adversos em 36/51 doentes (76,5%) no grupo tratamento adiado (melhores cuidados de suporte) e em 40/49 doentes (81,6%) no grupo bulevirtida 2 mg.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de bulevirtida, em comparação com melhores cuidados de suporte, em relação a medida de resultado ‘eventos adversos’.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito. O TAIM submeteu apenas um estudo relevante (MYR 301).

Para a comparação entre bulevirtida e peginterferão alfa, a certeza da evidência foi classificada como muito moderada para a medida de resultado ‘resposta bioquímica’, e como baixa para todas as outras medidas de resultado (Tabela 10).

Para a comparação entre bulevirtida e melhores cuidados de suporte, a certeza da evidência foi classificada como muito baixa para a medida de resultado ‘qualidade de vida’, como baixa para as medidas de resultado ‘mortalidade’ e segurança, como moderada para a medida de resultado ‘manutenção da resposta’, e como alta para as medidas de resultado ‘resposta virológica’ e ‘resposta bioquímica’ (Tabela 11).

A qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Isto significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

Tabela 10 - Avaliação da certeza de resultados – comparação bulevirtida vs. peginterferão alfa (estudo MYR 203)

	Risco de viés										
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Certeza da evidência	Nº de estudos
Mortalidade	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NãoΔ	Sim	Não**	NA	Baixa	1
Qualidade de vida	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Cirrose hepática	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Carcinoma hepatocelular	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Resposta virológica (ex. carga viral, perda do AgHbs)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não***	Sim	Não**	NA	Baixa	1
Desenvolvimento de resistência	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Resposta bioquímica	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	NA	Moderada	1
Manutenção da resposta	Sim	Sim	Sim	Sim	Não claro	Não***	Sim	Não**	NA	Baixa	1
Resposta histológica	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Mortalidade relacionada com medicamento	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	NA	Baixa	1
Taxa de eventos adversos grau 3-4	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	NA	Baixa	1
Taxa de eventos adversos	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	NA	Baixa	1

Nota: 'sim' significa ausência de problema nessa dimensão

* Estudo com desenho aberto; ** Tamanho da amostra muito pequeno; ***Apenas incluiu ARN do vírus da hepatite delta indetetável

Tabela 11 - Avaliação da certeza de resultados – comparação bulevirtida vs. melhores cuidados de suporte (estudo MYR 301)

	Risco de viés										
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Certeza da evidência	Nº de estudos
Mortalidade	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não Δ	Não****	Não**	NA	Baixa	1
Qualidade de vida	Sim	Sim	Não*	Não	Não claro	Não***	Não****	Sim	NA	Muito baixa	1
Cirrose hepática	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Carcinoma hepatocelular	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Resposta virológica (ex. carga viral, perda do AgHbs)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não****	Sim	NA	Moderada	1
Desenvolvimento de resistência	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Resposta bioquímica	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não****	Sim	NA	Moderada	1
Manutenção da resposta	Sim	Sim	Sim	Sim	Não claro	Não***	Não****	Sim	NA	Baixa	
Resposta histológica	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Mortalidade relacionada com medicamento	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Não****	Não**	NA	Baixa	1
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Não****	Não**	NA	Baixa	1
Taxa de eventos adversos grau 3-4	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Não****	Não**	NA	Baixa	1
Taxa de eventos adversos	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Não****	Não**	NA	Baixa	1

Nota: 'sim' significa ausência de problema nessa dimensão

* Estudo com desenho aberto; ** Tamanho da amostra muito pequeno; *** Medida de resultado secundária não ajustada para multiplicidade, ou seja, trata-se de um resultado exploratório que não pode ser usado para inferir o efeito do tratamento; Δ tempo de seguimento muito curto para avaliar esta medida de resultado; **** Apenas ~50% dos doentes eram comprovadamente não elegíveis para peginterferão alfa

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de bulevirtida para o *“tratamento da infecção crónica pelo vírus da hepatite delta (VHD) em doentes adultos positivos para o ARN-VHD no plasma (ou soro) com doença hepática compensada”*.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de bulevirtida, em duas subpopulações: 1- doentes adultos positivos para o ARN-VHD no plasma ou soro, com doença hepática compensada, elegíveis para tratamento com peginterferão alfa 2a, em que a intervenção era bulevirtida, e o comparador era peginterferão alfa; 2- doentes adultos positivos para o ARN-VHD no plasma ou soro, com doença hepática compensada, não elegíveis para tratamento com peginterferão alfa 2a, em que a intervenção era bulevirtida, e o comparador era melhores cuidados de suporte.

O TAIM submeteu os *Clinical Study Report* dos estudos MYR 202, MYR 203, MYR 204, e MYR301. O estudo MYR 202 foi um estudo que comparou bulevirtida 2 mg em associação com tenofovir disoproxil fumarato com tenofovir disoproxil fumarato. Este estudo foi considerado não relevante para a presente avaliação por a intervenção e o comparador não coincidirem com a intervenção (bulevirtida em monoterapia) e o comparador de interesse (melhores cuidados de suporte). O estudo MYR 204 também foi considerado não relevante por não incluir a comparação de interesse.

O estudo MYR 203 foi um estudo de fase 2, multicêntrico, realizado na Federação Russa, aleatorizado, aberto, controlado, que incluiu doentes com infecção crónica pelo vírus da hepatite delta, que eram AgHBs positivos, e compara peginterferão alfa, por via subcutânea, na dose de 180 mcg uma vez por semana (n=15) com bulevirtida, por via subcutânea, na dose de 2 mg uma vez por dia (n=15), e avaliou a proporção de doentes com ARN do vírus da hepatite delta indetetável às 72 semanas. Este estudo foi considerado relevante para esta avaliação.

O estudo MYR 301 foi um estudo de fase 3, multicêntrico, que teve lugar em 17 centros de 5 países (Alemanha, Itália, Rússia, Suécia, e EUA), aleatorizado, aberto, controlado, que incluiu doentes com idades entre os 18 e os 65 anos, com infecção crónica pelo vírus da hepatite delta, com ou sem cirrose e doença hepática compensada, que eram AgHBs positivos, que foram aleatorizados numa relação de 1:1:1, para receberem tratamento adiado (melhores cuidados de suporte) com bulevirtida, por via

subcutânea, na dose de 10 mg uma vez por dia, da semana 48 à 96 (n= 50); bulevirtida, por via subcutânea, na dose de 2 mg por dia durante 144 semanas (n=50); ou bulevirtida, por via subcutânea, na dose de 10 mg por dia, durante 144 semanas (n=50), e avaliou a resposta combinada na semana 48. O estudo, durante as primeiras 48 semanas, permite comparar bulevirtida 2 mg com tratamento adiado (melhores cuidados de suporte), numa população que incluiu uma elevada percentagem de doentes previamente tratados com peginterferão alfa.

Em termos de eficácia comparativa, bulevirtida 2 mg em comparação com peginterferão alfa, não mostrou benefício adicional em relação a nenhuma das medidas de resultado incluídas na matriz de avaliação.

Em relação à comparação entre bulevirtida e melhores cuidados de suporte, em termos de eficácia comparativa, bulevirtida 2 mg mostrou benefício adicional em relação a resposta virológica, resposta bioquímica e manutenção da resposta (embora em termos de manutenção da resposta a conclusão esteja associada a algum grau de incerteza), e não demonstrou benefício adicional em relação a mortalidade, qualidade de vida, cirrose hepática, carcinoma hepatocelular, desenvolvimento de resistência, resposta histológica, mortalidade por eventos adversos, descontinuação de tratamento por eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, e eventos adversos.

Em relação à comparação entre bulevirtida 2 mg e melhores cuidados de suporte (estudo MYR 301), às 48 semanas, apresentava ARN do vírus da hepatite delta não detetável (medida de resultado secundária principal) 0/51 doentes (0%) no grupo de tratamento adiado (melhores cuidados de suporte), e 6/49 doentes (12,2%; IC95% 4,6 a 24,8) no grupo bulevirtida 2 mg. Não é reportado o significado estatístico da diferença observada entre grupos de tratamento, pelo que se presume que não teve significado estatístico. Assim, como os níveis de ARN da hepatite delta indetetável às 48 semanas era a medida de resultado secundária principal, a ser testada logo a seguir ao efeito do tratamento na medida de resultado primária, como resultado da hierarquização de testes para controlar o erro de tipo I em 5%, mais nenhuma medida de resultado secundário pôde ser formalmente testada e, nomeadamente, a resposta virológica avaliada por 'ARN do vírus da hepatite delta não detetável ou uma redução no ARN do vírus da hepatite delta superior ou igual a 2 log₁₀ UI/ml'.

Às 48 semanas, apresentava resposta virológica, avaliada por ARN do vírus da hepatite delta não detetável ou uma redução no ARN do vírus da hepatite delta superior ou igual a 2 log₁₀ UI/ml, 3,9%

(IC95% 0,5 a 13,5) dos doentes no grupo do tratamento adiado (melhores cuidados de suporte), e 71,4% (IC95% 56,7 a 83,4) no grupo bulevirtida 2 mg (p nominal $<0,0001$). Como já referido, formalmente, esta comparação já não poderia ser efetuada.

Contudo, a medida de resultado primária era uma medida de resposta composta, definida como a proporção de doentes com ARN do vírus da hepatite delta indetetável ou com uma redução de pelo menos $2\log_{10}$ UI/ml no ARN do vírus da hepatite delta, e em que a alanina aminotransferase (ALT) se normalizou. Às 48 semanas, observou-se uma resposta combinada em 1/51 doentes (2,0%; IC95% 0,0 a 10,4) no grupo de tratamento adiado (melhores cuidados de suporte), e em 22/49 doentes (44,9%; IC95% 30,7 a 59,8) no grupo bulevirtida 2 mg (diferença entre grupos: 42,9%; IC95% 27,0 a 58,5; $p < 0,0001$). A resposta combinada parece aumentar ao longo do tempo, sendo de 0% na semana 4, 22,4% na semana 16, 34,7% na semana 24, e 44,9% na semana 48. Como já referido no parágrafo 9.6., a resposta virológica mostrou, na semana 48, diferença entre grupos de tratamento, com significado estatístico, favorecendo o grupo bulevirtida 2 mg. Simultaneamente, às 48 semanas, apresentavam normalização da ALT 6/51 doentes (11,8%; IC95% 4,4 a 23,9) no grupo de tratamento adiado (melhores cuidados de suporte), e 25/49 doentes (51,0%; IC95% 36,3 a 65,6) no grupo bulevirtida 2 mg (diferença entre grupos: 39,3%; IC95% 19,9 a 55,8; p nominal $<0,0001$). Ou seja, em relação à medida de resultado primária, que era uma medida de resultado composta, e que teve significado estatístico, observou-se que os dois componentes dessa medida contribuíram para esse resultado, tendo-se observado uma resposta virológica com bulevirtida (avaliada pela proporção de doentes com ARN do vírus da hepatite delta indetetável ou com uma redução de pelo menos $2\log_{10}$ UI/ml no ARN do vírus da hepatite delta), e uma resposta bioquímica (avaliada pela normalização dos níveis de transaminases - ALT).

Foi discutido este assunto e considerou-se que embora o resultado da resposta virológica (avaliada por ARN do vírus da hepatite delta não detetável ou uma redução no ARN do vírus da hepatite delta superior ou igual a $2\log_{10}$ UI/ml), se controlado para multiplicidade, devesse ser considerado como exploratório, se interpretado no conjunto dos dados disponíveis foi considerado como credível.

Bulevirtida apresentou maior toxicidade que melhores cuidados de suporte. Observaram-se eventos adversos graves em 1/51 doentes (2,0%) no grupo tratamento adiado (melhores cuidados de suporte) e em 2/49 doentes (4,1%) no grupo bulevirtida 2 mg. Observaram-se eventos adversos de grau 3 a 5 em 3/51 doentes (5,9%) no grupo tratamento adiado (melhores cuidados de suporte) e em 5/49

doentes (10,2%) no grupo bulevirtida 2 mg. Contudo, tratou-se de toxicidade manejável, uma vez que nenhum doente descontinuou tratamento por eventos adversos.

Em relação à manutenção da resposta, a resposta combinada parece aumentar ao longo do tempo, sendo de 0% na semana 4, 22,4% na semana 16, 34,7% na semana 24, e 44,9% na semana 48. Trata-se, no entanto, de um resultado exploratório, de uma medida de resultado composta, em que um dos componentes (normalização das transaminases) é influenciado por múltiplos outros fatores para além do tratamento. No grupo bulevirtida 2 mg, em termos de ARN de vírus da hepatite delta não detetável, a proporção de doentes aumentou de 6,1% (IC95% 1,3 a 16,9) às 24 semanas, para 12,2% (IC95% 4,6 a 24,8%) às 48 semanas. Observou-se também uma redução de pelo menos 2log10 UI/ml no ARN do vírus da hepatite delta, em 10,2% dos doentes na semana 8, 55,1% na semana 24, e 68,0% na semana 48. Contudo, não existem ainda dados a longo prazo e, nomeadamente, percentagem de recidivas após terminar o tratamento. Assim, a conclusão de que parece existir manutenção da resposta ao longo do tempo está associada a elevado grau de incerteza.

Finalmente, não existem dados fiáveis sobre o efeito do tratamento a longo prazo e, nomeadamente, o efeito do tratamento na incidência de cirrose hepática ou carcinoma hepatocelular. Este facto, representa a principal limitação da evidência, e aumenta a incerteza sobre o benefício adicional de bulevirtida.

Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de bulevirtida para o *“tratamento da infeção crónica pelo vírus da hepatite delta (VHD) em doentes adultos positivos para o ARN-VHD no plasma (ou soro) com doença hepática compensada”*.

Concluiu-se que não foi demonstrado benefício adicional de bulevirtida 2 mg em relação a peginterferão alfa e que existe sugestão de benefício adicional de bulevirtida 2 mg em relação a melhores cuidados de suporte.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Um estudo de fase 2, multicêntrico, realizado na Federação Russa, aleatorizado, aberto, controlado, que incluiu doentes com infeção crónica pelo vírus da hepatite delta, que eram AgHBs positivos, que

foram aleatorizados numa relação de 1:1, para receberem, durante 48 semanas, pegIFN α , por via subcutânea, na dose de 180 mcg uma vez por semana (n=15), ou bulevirtida, por via subcutânea, na dose de 2 mg uma vez por dia (n=15), e avaliou a proporção de doentes com ARN do vírus da hepatite delta indetetável às 72 semanas, pelo que não mostraram diferenças estatisticamente significativas em relação a nenhuma das medidas de resultado incluídas na matriz de avaliação.

- Um estudo de fase 3, multicêntrico, que teve lugar em 17 centros de 5 países (Alemanha, Itália, Rússia, Suécia, e EUA, Portugal não participou), aleatorizado, aberto, controlado, que incluiu 150 doentes com idades entre os 18 e os 65 anos, com infeção crónica pelo vírus da hepatite delta, com ou sem cirrose, e com doença hepática compensada, que eram AgHBs positivos, que foram aleatorizados numa relação de 1:1:1, para receberem tratamento adiado (melhores cuidados de suporte) com bulevirtida, por via subcutânea, na dose de 10 mg uma vez por dia, da semana 48 à 96 (n= 50); bulevirtida, por via subcutânea, na dose de 2 mg por dia durante 144 semanas (n=50); ou bulevirtida, por via subcutânea, na dose de 10 mg uma vez durante 144 semanas (n=50), avaliou a resposta combinada na semana 48. O estudo, durante as primeiras 48 semanas, permite comparar bulevirtida 2 mg com tratamento adiado (melhores cuidados de suporte).
- Em termos de eficácia comparativa, bulevirtida 2 mg em comparação com melhores cuidados de suporte, mostrou benefício adicional em relação a resposta virológica, remissão bioquímica, e manutenção da resposta, e não demonstrou benefício adicional em relação a mortalidade, qualidade de vida, cirrose hepática, carcinoma hepatocelular, desenvolvimento de resistência, resposta histológica, mortalidade por eventos adversos, descontinuação de tratamento por eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, ou eventos adversos.
- A resposta combinada foi definida como a proporção de doentes com ARN do vírus da hepatite delta indetetável ou com uma redução de pelo menos $2\log_{10}$ UI/ml no ARN do vírus da hepatite delta, e em que a alanina aminotransferase (ALT) se normalizou, avaliados nas semanas 24 e 48. Às 24 semanas, observou-se uma resposta combinada em 0/51 doentes (0%; IC95% 0,0 a 7,0) no grupo de tratamento adiado (melhores cuidados de suporte), e em 18/49 doentes (36,7%; IC95% 23,4 a 51,7) no grupo bulevirtida 2 mg (diferença entre grupos: 36,7%; IC95% 20,0 a 56,1; $p<0,0001$). Às 48 semanas, observou-se uma resposta combinada em 1/51 doentes (2,0%; IC95% 0,0 a 10,4) no grupo de tratamento adiado (melhores cuidados de suporte), e em 22/49 doentes (44,9%; IC95% 30,7 a 59,8) no grupo bulevirtida 2 mg (diferença entre grupos: 42,9%; IC95% 27,0 a 58,5; $p<0,0001$). A resposta combinada parece aumentar ao longo do tempo, sendo de 0% na semana 4, 22,4% na semana 16, 34,7% na semana 24, e 44,9% na semana 48.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de bulevirtida para o *“tratamento da infeção crónica pelo vírus da hepatite delta (VHD) em doentes adultos positivos para o ARN-VHD no plasma (ou soro) com doença hepática compensada”*.

Concluiu-se que, na população elegível para tratamento com peginterferão alfa, não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de bulevirtida 2 mg em relação a peginterferão alfa, e que, na população de doentes adultos positivos para o ARN-VHD no plasma ou soro, com doença hepática compensada, não elegíveis para tratamento com peginterferão alfa 2a, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de bulevirtida 2 mg em relação a melhores cuidados de suporte.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Um estudo de fase 2, multicêntrico, realizado na Federação Russa, aleatorizado, aberto, controlado, que incluiu doentes com infeção crónica pelo vírus da hepatite delta, que eram AgHBs positivos, que foram aleatorizados numa relação de 1:1, para receberem, durante 48 semanas, pegIFN α , por via subcutânea, na dose de 180 mcg uma vez por semana (n=15), ou bulevirtida, por via subcutânea, na dose de 2 mg uma vez por dia (n=15), e avaliou a proporção de doentes com ARN do vírus da hepatite delta indetetável às 72 semanas, pelo que não mostraram diferenças estatisticamente significativas em relação a nenhuma das medidas de resultado incluídas na matriz de avaliação.
- Um estudo de fase 3, multicêntrico, que teve lugar em 17 centros de 5 países (Alemanha, Itália, Rússia, Suécia, e EUA, Portugal não participou), aleatorizado, aberto, controlado, que incluiu 150 doentes com idades entre os 18 e os 65 anos, com infeção crónica pelo vírus da hepatite delta, com ou sem cirrose, e com doença hepática compensada, que eram AgHBs positivos, que foram aleatorizados numa relação de 1:1:1, para receberem tratamento adiado (melhores cuidados de suporte) com bulevirtida, por via subcutânea, na dose de 10 mg uma vez por dia, da semana 48 à 96 (n= 50); bulevirtida, por via subcutânea, na dose de 2 mg por dia durante 144 semanas (n=50); ou bulevirtida, por via subcutânea, na dose de 10 mg uma vez durante 144 semanas (n=50), avaliou a resposta combinada na semana 48. O estudo, durante as primeiras 48 semanas, permite comparar bulevirtida 2 mg com tratamento adiado (melhores cuidados de suporte).
- Em termos de eficácia comparativa, bulevirtida 2 mg em comparação com melhores cuidados de suporte, mostrou benefício adicional em relação a resposta virológica, remissão bioquímica, e

manutenção da resposta, e não demonstrou benefício adicional em relação a mortalidade, qualidade de vida, cirrose hepática, carcinoma hepatocelular, desenvolvimento de resistência, resposta histológica, mortalidade por eventos adversos, descontinuação de tratamento por eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, ou eventos adversos.

- A resposta combinada foi definida como a proporção de doentes com ARN do vírus da hepatite delta indetetável ou com uma redução de pelo menos $2\log_{10}$ UI/ml no ARN do vírus da hepatite delta, e em que a alanina aminotransferase (ALT) se normalizou, avaliados nas semanas 24 e 48. Às 24 semanas, observou-se uma resposta combinada em 0/51 doentes (0%; IC95% 0,0 a 7,0) no grupo de tratamento adiado (melhores cuidados de suporte), e em 18/49 doentes (36,7%; IC95% 23,4 a 51,7) no grupo bulevirtida 2 mg (diferença entre grupos: 36,7%; IC95% 20,0 a 56,1; $p < 0,0001$). Às 48 semanas, observou-se uma resposta combinada em 1/51 doentes (2,0%; IC95% 0,0 a 10,4) no grupo de tratamento adiado (melhores cuidados de suporte), e em 22/49 doentes (44,9%; IC95% 30,7 a 59,8) no grupo bulevirtida 2 mg (diferença entre grupos: 42,9%; IC95% 27,0 a 58,5; $p < 0,0001$). A resposta combinada parece aumentar ao longo do tempo, sendo de 0% na semana 4, 22,4% na semana 16, 34,7% na semana 24, e 44,9% na semana 48.

Recomendou-se que bulevirtida 2 mg não seja financiada na população de doentes adultos positivos para o ARN-VHD no plasma ou soro, com doença hepática compensada, elegíveis para tratamento com peginterferão alfa 2a.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento bulevirtida (BLV) nos doentes adultos positivos para o ARN-VHD (vírus da hepatite D) no plasma ou soro, com doença hepática compensada, não elegíveis para tratamento com peginterferão alfa-2^a.

O comparador foram os melhores cuidados de suporte (MCS). Foi utilizado um horizonte temporal de 63 anos que, atendendo à idade inicial dos doentes (média de 41,8 anos), é suficientemente longo para captar todos os custos e consequências ao longo da vida de doentes adultos. Foi desenvolvido um modelo que corresponde a uma árvore de decisão seguida de um processo estocástico a tempo discreto (Markov), que permite o seguimento dos doentes ao longo do resto da sua vida.

A parte do modelo relativa à árvore de decisão considera as semanas 24 e 48 de tratamento, onde os doentes no braço de tratamento com BLV são afetados à coorte dos respondedores quando têm resposta a longo prazo através da cinética do ARN-VHD e do AgHBs, com base nos ensaios clínicos. Os restantes doentes são considerados como não-respondedores.

Após resposta ou não ao tratamento, os doentes progridem ao longo da doença hepática, do nível de fibrose menos grave, F0, ao mais grave, F4, que corresponde à doença hepática compensada (DHC). Os doentes podem manter-se nestes estádios, ou transitar para o estágio seguinte de gravidade maior, à exceção dos respondedores nos graus F3 e F4, que poderão transitar para os graus menos graves F2 e F3, respetivamente. Todos estes estádios podem transitar para o estágio de carcinoma hepatocelular (CHC), enquanto os doentes no estágio F4 podem transitar para o estágio de doença hepática descompensada (DHD). Os doentes nos estádios DHD e CHC podem ser submetidos a transplante hepático (TH), após o qual permanecem no estágio pós-transplante hepático (Pós-TH) até à morte. As probabilidades de transição entre estádios foram retiradas da literatura que descreveu a história natural da doença.

As taxas de resposta foram retiradas do ensaio MYR203 à semana 48, que avaliou a eficácia da BLV na população geral, utilizando o pegIFN-alfa; não se trata da população para a qual é pedido o financiamento, nomeadamente doentes não elegíveis para tratamento com interferon (ensaio MYR301). Foram apresentados resultados que mostram que a eficácia do tratamento não varia com idade, sexo ou existência de cirrose. Estes resultados justificam a utilização no modelo de uma população diferente da população do ensaio mantendo os valores de eficácia do ensaio.

A taxa de resposta foi de 53,3% no ensaio, extrapolado para 60% no modelo. Foi justificada a taxa de resposta de 60%, sujeita a análise de sensibilidade: taxas alternativas (48% e 71%) alteram pouco o resultado.

No modelo, foram aplicadas razões de risco (HR) às probabilidades de transição para obter estas probabilidades para doentes tratados com BLV. Estas HR foram retiradas de análises de cenários realizadas para o NICE, que estimaram o impacto em vários cenários de probabilidades inferiores de transição no caso dos respondedores.

O modelo contempla ainda uma taxa de descontinuação anual de 2,06% do tratamento com BLV de acordo com a descontinuação observada no estudo MYR301. Foi contemplada a taxa de incidência de eventos adversos (EA), informadas por um painel de peritos. Para a mortalidade por todas as causas foram extraídas as probabilidades anuais de morte por idade e género das tabelas de mortalidade da população geral para Portugal, com dados de 2020-2022.

Dada a ausência de dados específicos para a qualidade de vida de doentes com VHD, DHD e pós-TH, a qualidade de vida nos doentes não-respondedores foi obtida de uma revisão sistemática e meta-análise de utilidade em doentes com VHC crónica, assumindo-se um aumento de 5% na utilidade nos doentes respondedores. Foi assumida uma utilidade igual para os estádios F0-F4. Os dados de utilidade para os estádios CHC e TH foram retirados de um estudo único. Foram consideradas as desutilidades relacionadas com EA, retiradas de um estudo realizado com base no questionário EQ-5D-3L.

Os recursos utilizados para gestão do tratamento e da doença foram identificados por um painel de peritos, por estágio do modelo. Contemplou internamentos, consultas por especialidade, análises clínicas e exames. Os custos de tratamento dos EA foram retirados da literatura para neutropenia, trombocitopenia e leucopenia. Para anemia, fadiga e elevação de ácido biliar, foram diretamente utilizados os preços dos GDH, assumindo um internamento. Foram considerados os recursos para tratamento em fim de vida, assumindo 36 dias em unidades de cuidados paliativos. Os recursos foram valorizados com base em fontes oficiais.

A CE-CATS considera o estudo válido para a tomada de decisão. A CE-CATS considera que o medicamento não é custo-efetivo no contexto português, sendo o RCEI muito elevado e marcado por incerteza relacionada com qualidade de vida e impacto do medicamento na progressão da doença, medido com base em pressupostos na ausência de evidência. Assim, a CE-CATS recomenda que este medicamento apenas seja financiado mediante uma redução substancial do seu preço.

11. Conclusões

O medicamento Hepcludex (Bulevirtida) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público no *“tratamento da infeção crónica pelo vírus da hepatite delta (VHD) em doentes adultos positivos para o ARN-VHD no plasma (ou soro) com doença hepática compensada”*.

Na população de doentes adultos positivos para o ARN-VHD no plasma ou soro, com doença hepática compensada, elegível para tratamento com peginterferão alfa, o medicamento não demonstra valor terapêutico acrescentado, face a peginterferão alfa.

Na população de doentes não elegíveis para tratamento com peginterferão alfa 2a, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável do medicamento em relação a melhores cuidados de suporte.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

1. *Clinical Study Report*. MYR 301. A multicentre, open-label, randomized phase 3 clinical study to assess efficacy and safety of bulevirtide in patients with chronic hepatitis delta. 18 January 2022
2. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional para as Hepatites Virais. Lisboa, 2019. Shah PA, Choudhry S, Reyes KJC, Lau DTY. An update on the management of chronic hepatitis D. *Gastroenterology Report*. 2019 Dec 1;7(6):396–402.