



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

**Zorginstituut Nederland**

Zorg  
Geneesmiddelen  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

E. de Groot  
warcg@zinl.nl

**Onze referentie**

2024007657

2024007657

Datum 13 maart 2024  
Betreft Pakketadvies bulevirtide (Hepcludex®) bij de behandeling van  
chronische hepatitis D infectie

Geachte mevrouw Dijkstra,

In de brief van 9 januari 2024 (kenmerk CIBG-24-06478) verzocht u Zorginstituut Nederland inhoudelijk te toetsen of het geneesmiddel bulevirtide (Hepcludex®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), en indien dit niet het geval is de therapeutische waarde te beoordelen. Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze beoordeling afgerond. Daarnaast zijn belanghebbende partijen geconsulteerd. De overwegingen hierbij treft u aan in de bijgevoegde rapporten.

Bulevirtide (Hepcludex®) is geïndiceerd voor de behandeling van chronische infectie met hepatitis delta-virus (HDV) bij plasma- (of serum-) HDV-RNA-positieve volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte.

Bulevirtide wordt toegediend middels een dagelijkse subcutane injectie van 2 mg.

De fabrikant vraagt om opname op bijlage 1B van de regeling zorgverzekering voor de geregistreerde indicatie.

De conclusie is dat bulevirtide (Hepcludex®) voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk, en op bijlage 1B geplaatst kan worden. Er is sprake van meerwaarde ten opzichte van actief volgen.

Hieronder licht ik onze bevindingen en eindconclusie toe.

**Uitkomsten van de inhoudelijke beoordeling**

*Toets onderlinge vervangbaarheid*

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Op grond van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid is bulevirtide niet onderling vervangbaar met andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen.

*Therapeutische waarde*

Patiënten met HDV-infectie en gecompenseerde leverziekte worden in Nederland over het algemeen niet medicamenteus behandeld. Wanneer de leverziekte verergert en er sprake is van gedecompenseerde leverziekte, moet een

levertransplantatie overwogen worden. In de Europese richtlijn wordt behandeling met bulevirtide aangeraden bij alle patiënten met chronisch hepatitis D infectie en gecompenseerde leverziekte.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

Bulevirtide is voor de genoemde indicatie onderzocht in een gerandomiseerde, open-label studie ten opzichte van actief volgen. Het Zorginstituut beschouwt het behalen van virologische respons als cruciale uitkomstmaat.

**Datum**  
13 maart 2024

Uit de resultaten blijkt dat behandeling met bulevirtide waarschijnlijk resulteert in een aanzienlijk klinisch relevante verhoging van het aantal patiënten met een virologische respons ten opzichte van actief volgen. Op basis van de leverwaarden (ALAT), die als surrogaat voor de cruciale uitkomst ziekteprogressie kunnen worden beschouwd, leidt behandeling met bulevirtide mogelijk tot een klinisch relevante verlaging van de kans op ziekteprogressie. Het bijwerkingenprofiel van bulevirtide is acceptabel voor patiënten met HDV infectie.

**Onze referentie**  
2024007657

Na het stopzetten van de behandeling met bulevirtide, wordt vaak een exacerbatie van hepatitis gemeld als ernstige bijwerking, wat mogelijk verband houdt met virologische rebound na stopzetting van de behandeling. Dit betekent dat adequate therapietrouw bij behandeling van bulevirtide zeer belangrijk is. Aangezien bulevirtide dagelijks subcutaan geïnjecteerd moet worden en de oplossing ook nog door de patiënt voor toediening gereed moet worden gemaakt, is het gebruiksgemak echter laag.

#### *Budgetimpactanalyse*

Naar schatting bestaat de totale prevalentie HDV populatie in Nederland uit 176 patiënten. De incidentie van HDV is 5 patiënten per jaar.

Bij de budgetimpact berekening wordt uitgegaan van een marktpenetratie van 90% in het derde jaar. Dit resulteert in 170 patiënten die in aanmerking komen voor bulevirtide behandeling in het derde jaar na opname in het verzekerde pakket.

De klinische experts geven aan dat het gebruik van bulevirtide in de praktijk een behandeling is van beperkte duur (d.w.z. niet levenslang). In Nederland is de follow-up zoals beschreven voor deze patiënten echter niet als zodanig geïmplementeerd. Daarom gaat het Zorginstituut in de berekening van de budgetimpact uit van een chronische behandeling. De beroepsgroep heeft aangegeven al in gesprek te zijn over implementatie van start en stop criteria. Het Zorginstituut ziet graag dat deze afspraken geformaliseerd worden.

In verband met het lage gebruiksgemak van bulevirtide, namelijk dagelijkse injecties die door de patiënt nog voorbereid moeten worden, wordt de therapietrouw geschat tussen de 68% en 85%. De vergelijkende behandeling van patiënten volgens de geregistreerde indicatie is actief volgen. Er is derhalve geen sprake van substitutie.

De kosten per patiënt per jaar zijn afhankelijk van de therapietrouw tussen €49.846 en €62.308 bij respectievelijk 68% en 85% therapietrouw. In het derde jaar na pakket opname resulteert dat in een budgetimpact tussen €8.473.822 en €10.592.277 bij respectievelijk 68% en 85% therapietrouw, waarbij onzekerheid bestaat over de marktpenetratie.

*Farmaco-economische analyse*

Op grond van de geschatte budgetimpact is vrijstelling verleend voor een farmaco-economische analyse.

**Advies**

Op basis van bovenstaande overwegingen adviseert het Zorginstituut u om bulevirtide (Hepcludex®) op te nemen op bijlage 1B van het GVS.

Hoogachtend,

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'S' followed by a cross-like mark.

Sjaak Wijma  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

Bijlagen  
GVS rapport  
FT rapport  
BIA

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
13 maart 2024

**Onze referentie**  
2024007657



Zorginstituut Nederland

# GVS-rapport bulevirtide (Hepcludex®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor plaatsing  
in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Concept | 23 januari 2024

# Colofon

Zaaknummer	2022016923
Volgnummer	2024003196
Contactpersoon	Dhr. dr. E. de Groot, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) edegroot@zinl.nl
Auteur(s)	mw. N. (Noraly) Stam
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen

# Inhoudsopgave

	<b>Colofon</b>	<b>2</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>4</b>
1.1	Bulevirtide (Hepcludex®)	4
1.2	Voorstel registratiehouder opname GVS	4
<b>2</b>	<b>Beoordeling onderlinge vervangbaarheid</b>	<b>5</b>
2.1	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid	5
2.1.1	Gelijksoortig indicatiegebied	5
2.1.2	Gelijke toedieningsweg	5
2.1.3	Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie	5
2.1.4	Klinische relevante verschillen in eigenschappen	5
2.2	Conclusie onderlinge vervangbaarheid	5
2.3	Conclusie plaatsing op lijst 1A	5
<b>3</b>	<b>Beoordeling plaatsing op lijst 1B</b>	<b>6</b>
3.1	Beoordeling therapeutische waarde	6
3.2	Beoordeling kostenconsequentieraming	6
3.3	Conclusie plaatsing op lijst 1B	6
<b>4</b>	<b>Conclusie plaatsing in GVS</b>	<b>7</b>
<b>5</b>	<b>Literatuur</b>	<b>8</b>

# 1 Inleiding

In de brief van 9 januari 2024 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn & Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel bulevirtide (Hepcludex®).

## 1.1 Bulevirtide (Hepcludex®)

### *Samenstelling*

Bulevirtide is een poeder voor oplossing voor injectie, in de vorm van wit tot gebroken wit poeder. Elke injectieflacon bevat bulevirtide-acetaat overeenkomend met 2 mg bulevirtide. Elke doos bevat 30 enkelvoudige doses <sup>[1]</sup>.

### *Geregistreerde indicatie*

Hepcludex® is geïndiceerd voor de behandeling van chronische infectie met hepatitis delta-virus (HDV) bij plasma- (of serum-) HDV-RNA-positieve volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte <sup>[1]</sup>.

### *Dosering*

Bulevirtide moet eenmaal daags (elke 24 uur ± 4 uur) worden toegediend in een dosering van 2 mg via subcutane injectie als monotherapie of gelijktijdig met een nucleoside/nucleotide-analoog voor de behandeling van onderliggende hepatitis B-virus (HBV)-infectie <sup>[1]</sup>.

## 1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

## 2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Er is **geen** geneesmiddel in het GVS opgenomen voor de indicatie 'chronische infectie met HDV bij plasma- (of serum-) HDV-RNA-positieve volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte'.

### 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

#### 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied

Niet van toepassing.

#### 2.1.2 Gelijke toedieningsweg

Niet van toepassing.

#### 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Niet van toepassing.

#### 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Niet van toepassing.

### 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Bulevirtide (Hepcludex®) is (niet) onderling vervangbaar met enig ander geneesmiddel in het GVS.

### 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan bulevirtide (Hepcludex®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of bulevirtide in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.



## 3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

### 3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Voor de beoordeling van de therapeutische waarde wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport van bulevirtide (Hepcludex®) [2].

Conclusie:

Bulevirtide voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij behandeling van chronische infectie met HDV bij plasma- (of serum-) HDV-RNA-positieve volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van actief volgen.

### 3.2 Beoordeling kostenconsequentieraming

Rekening houdend met de aannames over aantallen patiënten, marktpenetratie en therapietrouw zal opname op lijst 1B van het GVS van bulevirtide bij chronische infectie met HDV bij plasma- (of serum-) HDV-RNA-positieve volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €8,5 miljoen in het derde jaar. Als er wordt gerekend met de therapietrouw uit het scenario (85%) komen de meerkosten uit op €10,7 miljoen in het derde jaar. Naar verwachting zullen er in het derde jaar 172 patiënten behandeld worden met bulevirtide. De kosten per patiënt per jaar zijn afhankelijk van de therapietrouw. Bij een therapietrouw van 68% komen de kosten per patiënt per jaar uit op €49.846. Deze kosten bedragen €62.308 bij de therapietrouw van 85%.

Er bestaat onzekerheid over de marktpenetratie en therapietrouw. Daarnaast is de behandelduur onbekend. Klinische experts geven aan dat bulevirtide in de praktijk waarschijnlijk niet levenslang wordt ingezet. Passend gebruik afspraken voor de inzet van bulevirtide ontbreken op dit moment, daarom gaat het Zorginstituut uit van chronisch gebruik van bulevirtide.

### 3.3 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Bulevirtide (Hepcludex®) kan op bijlage 1B worden geplaatst.

## 4 Conclusie plaatsing in GVS

Bulevirtide kan op bijlage 1B worden geplaatst.

## 5 Literatuur

1. EMA. Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC): Hepcludex®. 2023.
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport bulevirtide (Hepcludex®) bij de behandeling van chronische infectie met hepatitis delta-virus (HDV) bij plasma- (of serum-) HDV-RNA-positieve volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte. 2024.



Zorginstituut Nederland

# Farmacotherapeutisch rapport bulevirtide (Hepcludex®) bij de behandeling van chronische infectie met hepatitis delta-virus (HDV) bij plasma- (of serum-) HDV-RNA- positieve volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor opname  
in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Definitief | Februari 2024

# Colofon

Zaaknummer	2022016923
Volgnummer	2023052562
Contactpersoon	Dhr. dr. E. de Groot, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) edegroot@zinl.nl
Auteur(s)	mw. N. (Noraly) Stam
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

# Inhoudsopgave

	<b>Colofon</b>	<b>2</b>
	<b>Afkortingen</b>	<b>5</b>
	<b>Samenvatting</b>	<b>6</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>7</b>
1.1	Aanleiding	7
1.2	Achtergronden	7
1.2.1	Aandoening	7
1.2.2	Symptomen en ernst	8
1.2.3	Prevalentie en incidentie	8
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	8
<b>2</b>	<b>Methode systematisch literatuuronderzoek</b>	<b>10</b>
2.1	Vraagstelling	10
2.1.1	PICO	10
2.1.2	Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen	10
2.2	Zoekstrategie	11
2.3	Selectiecriteria	11
<b>3</b>	<b>Resultaten</b>	<b>12</b>
3.1	Resultaten literatuursearch	12
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies	12
3.3	Gunstige effecten interventie	13
3.3.1	Overige overwegingen	14
3.4	Ongunstige effecten	15
3.4.1	Overige overwegingen	16
3.5	Ervaring	16
3.6	Toepasbaarheid	17
3.7	Gebruiksgemak	17
<b>4</b>	<b>Eindbeoordeling</b>	<b>19</b>
4.1	Bespreking relevante aspecten	19
4.2	Eindconclusie	20
<b>5</b>	<b>Farmacotherapeutisch Kompas</b>	<b>21</b>
5.1	Oud advies	21
5.2	Nieuw advies	21
	<b>Bijlage 1: Zoekstrategie</b>	<b>22</b>
	<b>Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies</b>	<b>23</b>
	<b>Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies</b>	<b>24</b>
	<b>Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden</b>	<b>25</b>
	<b>Bijlage 5: Baseline tabel</b>	<b>26</b>
	<b>Bijlage 6: Beoordeling risico op bias</b>	<b>28</b>

<b>Bijlage 7: GRADE evidence profiel</b>	<b>29</b>
<b>Literatuur</b>	<b>31</b>

# Afkortingen

<b>Afkorting</b>	<b>Omschrijving</b>
ALAT	alanine aminotransferase
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHD	chronische hepatitis D
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
GVS	geneesmiddelenvergoedingssysteem
HBsAg	HBV-oppervlakteantigeneiwit
HBV	hepatitis B-virus
HCC	hepatocellulair carcinoom
HCV	hepatitis C-virus
HDV	hepatitis delta-virus
HIV	humaan immunodeficiëntievirus
HR	Hazard ratio
MID	Minimaal klinisch relevant verschil ( <i>minimal important difference</i> )
NUC	nucleoside/nucleotide-analoog
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RNA	Ribonucleïnezuur
RR	Relatieve risico ( <i>risk ratio</i> )
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil ( <i>standardized mean difference</i> )
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
ULN	<i>Upper limit of normal</i>



# Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van bulevirtide (Hepcludex®) bij de behandeling van behandeling van chronische infectie met hepatitis delta-virus (HDV) bij plasma- (of serum-) HDV-RNA-positieve volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte. Bulevirtide is daarbij vergeleken met actief volgen op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De effectiviteit en veiligheid van bulevirtide bij patiënten met chronische hepatitis D (CHD) en gecompenseerde leverziekte is onderzocht in de multicenter, open-label, gerandomiseerde fase III MYR301 studie. Uit de resultaten blijkt dat behandeling met bulevirtide waarschijnlijk resulteert in een aanzienlijk klinisch relevante verhoging van het aantal patiënten met een virologische respons ten opzichte van actief volgen. Daarnaast resulteert behandeling met bulevirtide mogelijk in een klinisch relevante verlaging van de kans op ziekteprogressie (gemeten met normalisatie van ALAT-waarden) ten opzichte van actief volgen. Er is sprake van onzekerheid over de representativiteit van de studiepopulatie ten opzichte van de populatie in de Nederlandse praktijk en over de validiteit van de surrogaat uitkomstmaat bij CHD.

Uit langetermijndata van bulevirtide blijkt dat het aantal patiënten met een virologische en biochemische respons toeneemt bij een langere follow-up. Een nog langere follow-up van patiënten is nodig om een uitspraak te doen over of bulevirtide de kans op cirrose, hepatische decompensatie, leverfalen en HCC daadwerkelijk verlaagt.

Het bijwerkingenprofiel van bulevirtide is gunstig. De bijwerkingen die het meest zijn gemeld bij gebruik van bulevirtide, zijn verhoging van de concentratie galzouten, hoofdpijn, pruritus en injectieplaatsreacties. Bulevirtide heeft waarschijnlijk geen klinisch relevant effect op de incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten en ook niet op de incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten. Aangezien bulevirtide dagelijks subcutaan geïnjecteerd moet worden en de oplossing ook nog door de patiënt voor toediening gereed moet worden gemaakt, is het gebruiksgemak laag. Adequate therapietrouw bij behandeling met bulevirtide is echter zeer belangrijk, aangezien een exacerbatie van hepatitis vaak wordt gemeld als ernstige bijwerking na stopzetting van de behandeling. Dit houdt mogelijk verband met virologische rebound na stopzetting van de behandeling.

Bulevirtide voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij chronische infectie met HDV bij plasma- (of serum-) HDV-RNA-positieve volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte. Behandeling van chronische infectie met hepatitis delta-virus (HDV) bij plasma- (of serum-) HDV-RNA-positieve volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte. Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat bulevirtide een meerwaarde heeft ten opzichte van actief volgen.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van bulevirtide (Hepcludex®).

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 22 januari 2024.*

# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van bulevirtide bij behandeling van chronische infectie met hepatitis delta-virus (HDV) bij plasma- (of serum-) HDV-RNA-positieve volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

### **Stofnaam: bulevirtide (Hepcludex®), subcutane injectie**

*Geregistreerde indicatie:* Hepcludex® is geïndiceerd voor de behandeling van chronische infectie met hepatitis delta-virus (HDV) bij plasma- (of serum-) HDV-RNA-positieve volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte.

*Claim van de registratiehouder:* Bij behandeling van chronische infectie met HDV bij plasma- (of serum-) HDV-RNA-positieve volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte heeft bulevirtide een therapeutische meerwaarde ten opzichte van niet behandelen.

*Doseringsadvies:* Bulevirtide moet eenmaal daags (elke 24 uur ± 4 uur) worden toegediend in een dosering van 2 mg via subcutane injectie als monotherapie of gelijktijdig met een nucleoside/nucleotide-analoog voor de behandeling van onderliggende hepatitis B-virus (HBV)-infectie.

De optimale behandelingsduur is niet bekend. De behandeling moet worden voortgezet zolang er sprake is van klinisch voordeel. Stopzetting van de behandeling moet worden overwogen in het geval van aanhoudende (6 maanden) HBsAg-seroconversie of verlies van virologische en biochemische respons.

*Samenstelling:* Elke injectieflacon bevat bulevirtide-acetaat overeenkomend met 2 mg bulevirtide.

*Werkingsmechanisme:* Bulevirtide blokkeert de opname van HBV en HDV in hepatocyten door zich te binden aan natriumtaurocholaat cotransporterend polypeptide (NTCP), een galzouttransporter die als essentiële HBV/HDV-ingangsreceptor dient, en dat te inactiveren.

*Bijzonderheden:* Bulevirtide is door de EMA aangemerkt als weesgeneesmiddel. In 2020 heeft de EMA een conditionele marktvergunning verleend voor bulevirtide, maar in juli 2023 is deze omgezet naar een reguliere marktvergunning

## 1.2 Achtergronden

### 1.2.1 Aandoening

HDV is een defect RNA-virus dat van hepatitis B-virus (HBV) afhankelijk is voor cellulaire infectie. Alleen met behulp van het HBV-oppervlakteantigeeneiwit (HBsAg) kan HDV de hepatocyten binnendringen en infecteren. HDV kan perinataal, seksueel en via bloed-bloedcontact worden overgedragen.

Er kan sprake zijn van een co-infectie waarbij iemand tegelijk wordt geïnfecteerd met zowel HBV als HDV. Co-infectie kan leiden tot acute hepatitis en tot leverfalen, maar bij de meeste patiënten (95%) worden de virussen spontaan geklaard door het immuunsysteem. Bij een superinfectie is er sprake van HDV-infectie bij iemand die al drager is van HBV. Patiënten die een superinfectie doormaken hebben vaak een plotse achteruitgang of opvlaming van een

stabiele HBV-infectie. Tot 90% van deze superinfecties resulteert in chronische hepatitis D (CHD). Er is sprake van CHD als de infectie met HDV langer dan 6 maanden aanhoudt [1, 2].

Er is sprake van gecompenseerde leverziekte als een patiënt nog géén levercirrose heeft of wanneer een patiënt in Child-Pugh-stadium A zit (score  $\leq 6$ ). Er is sprake van gedecompenseerde levercirrose bij Child-Pugh-stadium B of C [3-5].

### 1.2.2 *Symptomen en ernst*

Hepatitis delta wordt beschouwd als de meest ernstige virale hepatitis. Patiënten hebben vaak echter geen of aspecifieke symptomen, zoals moeheid, algehele malaise en verminderde eetlust. Uiteindelijk wordt CHD geassocieerd met een verhoogd risico op levercirrose, hepatische decompensatie, hepatocellulair carcinoom (HCC), levertransplantatie en vroegtijdig overlijden [3, 1, 2]. Over het algemeen is er bij CHD sprake van progressie naar levercirrose binnen gemiddeld 5 jaar en naar HCC binnen gemiddeld 10 jaar [6].

### 1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

Er wordt geschat dat 5-10% van de patiënten die wereldwijd besmet zijn met HBV ook besmet zijn met HDV, wat resulteert in 10-25 miljoen patiënten. De prevalentie van HDV-infectie is over het algemeen hoger in lage-inkomstenlanden en -regio's waar HBV endemisch is. Uit een Nederlandse studie van Beudeker et al. (2021) blijkt dat de HDV-prevalentie ongeveer 2% betreft van alle HBsAg-positieve patiënten die het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam hadden bezocht. De meeste HDV-geïnfecteerde patiënten waren naar Nederland geëmigreerd vanuit Oost-Europa, West-Afrika, Centraal-Afrika of het Midden-Oosten. 76% van de patiënten die besmet waren met HDV konden geen Nederlands of Engels praten. 94% van de HDV-geïnfecteerde patiënten werd behandeld met een nucleoside/nucleotide-analoog (NUC) voor de behandeling van de HBV-infectie [7]. Met behulp van gegevens uit de GIP databank over het aantal gebruikers van NUCs kan worden berekend dat er ongeveer 110 patiënten in Nederland een HBV/HDV-infectie hebben. Naar schatting betreft de incidentie ongeveer 5 patiënten.

Patiënten met een HBV/HIV/HDV-co-infectie gebruiken HIV-combinatiepreparaten waar onder andere een NUC in zit. Naar schatting zijn er 68 patiënten met een HBV/HDV/HIV co-infectie. De incidentie van het aantal patiënten met een HBV/HDV/HIV co-infectie is naar schatting 1 patiënt.

In totaal resulteert dit in 178 prevalentie HDV-patiënten en jaarlijks 1 incidentie HDV-patiënt in Nederland. De exacte berekeningen staan beschreven in de budgetimpactanalyse.

### 1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

De behandeling van HDV staat beschreven in de *European Association for the Study of the Liver* richtlijn (EASL, 2023) [4]. In principe wordt aanbevolen om alle CHD-patiënten te behandelen met antivirale therapie. Echter, de keuze voor het wel of niet behandelen dient per individuele patiënt te worden gemaakt na uitgebreide evaluatie. In de richtlijn wordt interferon-alfa als behandeloptie genoemd. Echter, slechts ongeveer 29% (24-34%) reageert op behandeling met (peg)interferon-alfa en daarvan ervaart ongeveer 50% een terugval op de langere termijn. Daarnaast kent (peg)interferon-alfa veel contra-indicaties en gaat gebruik gepaard met verschillende bijwerkingen met een significante impact op de kwaliteit van leven, wat ervoor zorgt dat patiënten de behandeling staken. In de EPAR van bulevirtide wordt genoemd dat behandeling met interferon-alfa nuttig is bij slechts 10% van de patiënten en daarnaast wordt benadrukt dat de *benefit-risk* balans nooit is vastgesteld. Nederlandse behandelaren hebben dan ook aangegeven (peg)interferon-alfa zelden tot nooit in te zetten in de klinische praktijk. Patiënten komen elke 6-12 maanden op controle om eventuele progressie van de leverziekte in kaart te brengen (i.e. actief volgen). De HDV-infectie wordt over het algemeen dus niet medicamenteus behandeld bij patiënten met gecompenseerde leverziekte. Wanneer de leverziekte verergert en er sprake is van gedecompenseerde leverziekte, moet een levertransplantatie overwogen worden.

In de huidige beoordeling zal bulevirtide daarom worden vergeleken met actief volgen.

In de EASL-richtlijn wordt behandeling met bulevirtide overigens al aangeraden bij alle patiënten met CHD en gecompenseerde leverziekte (start-criterium). HDV-RNA-spiegels moeten worden vervolgd gedurende de behandeling met bulevirtide. Er wordt genoemd dat de optimale behandelduur nog niet is vastgesteld, maar dat langdurige behandeling overwogen moet worden totdat er meer gegevens beschikbaar zijn <sup>[4]</sup>. De Nederlandse behandelaren hebben aangegeven dat er een werkgroep is opgericht waar verder wordt gesproken over stop-criteria.

## 2 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van bulevirtide (Hepcludex®) bij behandeling van chronische infectie met hepatitis delta-virus (HDV) bij plasma- (of serum-) HDV-RNA-positieve volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte vergeleken met actief volgen?

#### 2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Plasma- of serum-HDV-RNA positieve volwassenen met chronische infectie met HDV en gecompenseerde leverziekte
Interventie	Bulevirtide 2 mg
Controle-interventie	Actief volgen; dit houdt in dat patiënten niet medicamenteus worden behandeld voor de chronische HDV-infectie, maar patiënten komen wel periodiek op controle om eventuele progressie van de leverziekte in kaart te brengen.
Cruciale uitkomsten	<ul style="list-style-type: none"><li>- Virologische respons</li><li>- Ziekteprogressie</li><li>- Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten</li><li>- Stakers vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten</li></ul>
Relevante follow-up duur	Uit eerdere studies naar HDV blijkt dat er al na 24 weken een effect op virologische respons kan worden waargenomen. Echter, aangezien het een chronische behandeling betreft, is een langere follow-up vereist, zodat er een effect op harde uitkomstmaten met betrekking tot ziekteprogressie kan worden waargenomen.
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek passend en haalbaar is.

#### 2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

##### Virologische respons

Uit de EASL richtlijn blijkt dat het reduceren van HDV replicatie het primaire doel van behandeling van HDV-infectie betreft. Doorgaans wordt een adequate, klinisch relevante respons op een HDV-behandeling als een afname van  $\geq 2$  log in HDV RNA gedefinieerd. De meest optimale respons betreft het bereiken van niet-detecteerbare HDV RNA-spiegels [4].

Klinische relevantiegrens: er is geen minimaal klinisch relevant verschil tussen behandelingen gedefinieerd.

### Ziekteprogressie

Het voorkomen of vertragen van ziekteprogressie is een cruciale uitkomstmaat bij de behandeling van CHD. Onder ziekteprogressie valt onder andere de ontwikkeling van cirrose, hepatische decompensatie, leverfalen en HCC. Normalisatie van ALAT-waarden bij hepatitis kan worden beschouwd als surrogaat voor het verlagen van de kans op ziekteprogressie, aangezien dit wordt geassocieerd met verlaging van de snelheid van progressie naar levercirrose. Verhoogde alanine aminotransferase (ALAT)-waarden bij chronische hepatitis zijn indicatief voor necro-inflammatie [3, 4].

Klinische relevantiegrens: er is geen minimaal klinisch relevant verschil gedefinieerd.

### Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten

Het Zorginstituut beschouwt de ernstige ongunstige effecten als cruciale uitkomstmaat. Hiervoor worden de incidentie van ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten (*treatment related serious adverse events*) of interventiegerelateerde ongunstige effecten van graad  $\geq 3$  (*treatment related severe adverse events*) geanalyseerd.

Klinische relevantiegrens: er is geen minimaal klinisch relevant verschil gedefinieerd.

### Stakers vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten

Het staken van de medicatie vanwege ongunstige effecten is tevens een cruciale uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens: er is geen minimaal klinisch relevant verschil gedefinieerd.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen *minimal important differences* (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een *standardized mean difference* (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

## 2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in december 2023 een literatuursearch gedaan naar publicaties over bulevirtide bij chronische infectie met HDV bij plasma- (of serum-) HDV-RNA-positieve volwassenen met gecompenseerde leverziekte. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en de *European Public Assessment Report* (EPAR) van de *European Medicines Agency* (EMA).

## 2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Klinische studies waarin bulevirtide is vergeleken met actief volgen bij plasma- of serum-HDV-RNA positieve volwassenen met chronische infectie met HDV en gecompenseerde leverziekte

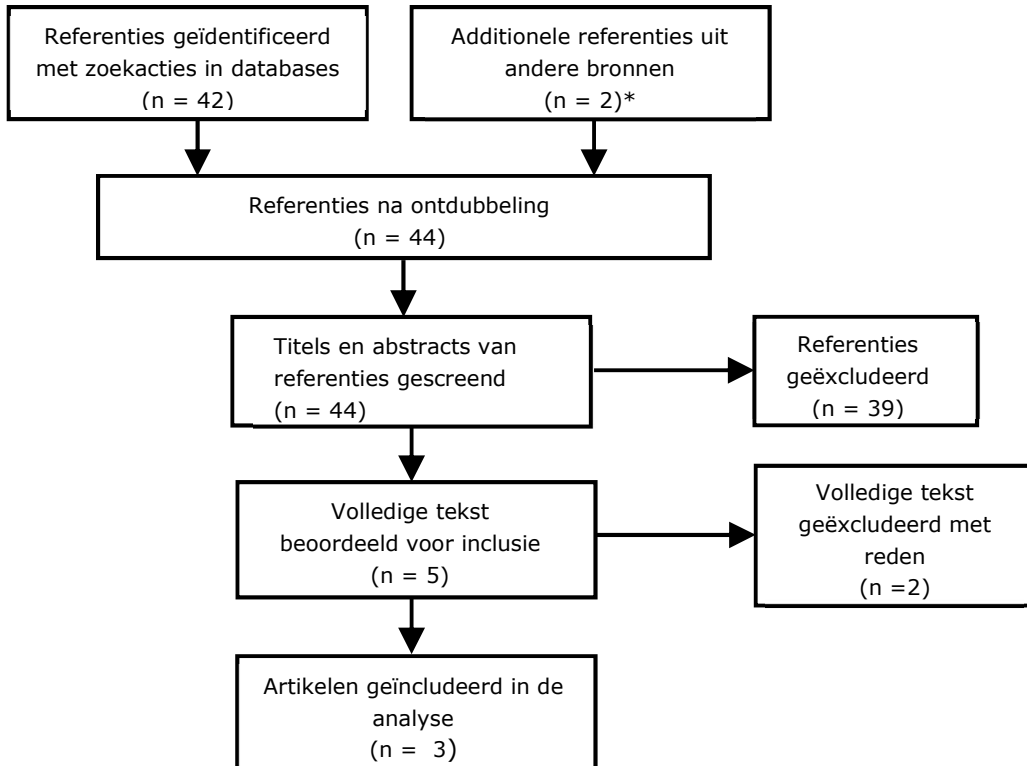
De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Congresbijdragen;
2. Beschouwende artikelen ('state-of-the-art', niet-systematische reviews);
3. Case-reports

## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 44 referenties, waarvan 3 publicaties voldeden aan de inclusiecriteria. De 3 geïncludeerde publicaties betreffen de publicatie van Wedemeyer et al. (2023; MYR3021 studie), de SmPC en de EPAR van bulevirtide. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



\*betreffen de SmPC en de EPAR van bulevirtide.

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

In de fase 2 MYR202 studie werd bulevirtide in 3 verschillende doses als toevoeging aan tenofovir vergeleken met tenofovir monotherapie bij patiënten met CHD. In de studie werden slechts 28 patiënten met bulevirtide in de geregistreerde dosering van 2 mg behandeld, gedurende een korte periode van 24 weken. In de fase 2 MYR203 studie werd bulevirtide in combinatie met peginterferon-alfa vergeleken met peginterferon-alfa monotherapie en bulevirtide monotherapie bij patiënten met CHD. Patiënten mochten in deze studie echter niet worden behandeld met een NUC. Aangezien de MYR202 en MYR203 studies slechts exploratieve studies waren, zijn deze niet geïncludeerd. Daarnaast sluiten beide studies niet volledig aan bij de PICO. Meer informatie over alle geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3.

### 3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

#### MYR301 studie<sup>[5]</sup>

De MYR301 studie van Wedemeyer et al. (2023) betreft een multicenter, open-label, gerandomiseerde fase III studie waarin de effectiviteit van bulevirtide is onderzocht bij patiënten met CHD met of zonder gecompenseerde levercirrose. In de studie werden 150 mensen geïncludeerd, waarvan 49 patiënten één maal daags 2 mg bulevirtide subcutaan ontvingen gedurende 144 weken, 49 patiënten één maal daags 10 mg bulevirtide subcutaan ontvingen

gedurende 144 weken en 51 patiënten niet actief werden behandeld (controlegroep) gedurende 48 weken. De patiënten in de controlegroep konden na 48 weken nog 96 weken behandeld worden met 10 mg bulevirtide. Na 144 weken werd de behandeling bij alle patiënten gestaakt en volgde er nog een follow-up periode van 96 weken. Aangezien enkel de dosering van 2 mg per dag door de EMA is goedgekeurd, worden verder in het rapport alleen de resultaten van de groep die 2 mg ontving gedurende de MYR301 studie besproken. De resultaten van de groep die 10 mg bulevirtide per dag ontving, worden verder achterwege gelaten.

Patiënten moesten 18-65 jaar oud zijn en CHD hebben. Dit hield in dat patiënten anti-HDV antilichamen of HDV RNA gedetecteerd in het serum via PCR ten minste 6 maanden voor screening moesten hebben én HDV RNA gedetecteerd via PCR tijdens screening moesten hebben. Patiënten moesten daarnaast verhoogde leverwaarden hebben (ALAT: tussen 1-10x van ULN). Patiënten met gedecompenseerde levercirrose (Child-Pugh score B of C), interferonbehandeling 6 maanden voorafgaand aan de screening, minder dan 60.000 bloedplaatjes per mm<sup>3</sup>, hepatitis C-virus (HCV) of ongecontroleerd humaan immunodeficiëntievirus (HIV)-co-infectie werden geëxcludeerd.

De primaire uitkomstmaat betrof een gecombineerde respons na week 48, waarbij er sprake moest zijn van niet-detecteerbare HDV RNA spiegels of spiegels die  $\geq 2$  log waren afgenomen én normalisatie van de ALAT-spiegels (biochemische respons). Normalisatie van ALAT-spiegels werd als volgt gedefinieerd: ( $\leq 31$  U/L voor vrouwen en  $\leq 41$  U/L voor mannen in Rusland; en  $\leq 34$  U/L voor vrouwen en  $\leq 49$  U/L voor mannen in andere locaties. De belangrijkste secundaire uitkomstmaat waren als volgt:

- Aantal patiënten met niet-detecteerbare HDV-spiegels na week 48;
- Aantal patiënten met genormaliseerde ALAT-spiegels;
- Aantal patiënten met niet-detecteerbare HDV RNA spiegels of spiegels die  $\geq 2$  log waren afgenomen;
- Verandering in stijfheid van de lever na 48 weken
- Gemiddelde verandering in HBsAg na week 48;
- Vorming van antilichamen tegen bulevirtide;
- Veiligheid.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studie.

### 3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, matig, laag of zeer laag zijn.

#### Virologische respons

Uit de MYR301-studie blijkt dat 35 van de 49 patiënten (71,4%) in de bulevirtidegroep en 2 van de 51 patiënten (3,9%) in de controlegroep een virologische respons (niet-detecteerbaar RNA of  $\geq 2$  log<sub>10</sub> IU/mL daling) hadden na 48 weken [5]. Dit resulteert in een door het Zorginstituut berekend relatief risico (RR) van 18,21 (95% BI: 4,63-71,68). Bij 6 van de 49 patiënten (12,2%) in de bulevirtidegroep was er sprake van niet-detecteerbaar HDV RNA.

Er is sprake van indirect bewijs omdat patiënten met een ongecontroleerde HIV-co-infectie werden geëxcludeerd bij de MYR301-studie en slechts 1 patiënt een gecontroleerde HIV-co-



infectie in de bulevirtidegroep had, terwijl uit prevalentiegegevens blijkt dat een groot deel van Nederlandse patiënten met CHD, een HIV-co-infectie heeft. Het is onduidelijk in welke mate het effect van bulevirtide in de studiepopulatie representatief is voor het effect van bulevirtide in de Nederlandse populatie.

GRADE-conclusie: Bulevirtide resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een aanzienlijk klinisch relevante verhoging van het aantal patiënten met een virologische respons ten opzichte van actief volgen.

#### Ziekteprogressie

Uit de MYR301-studie blijkt dat 25 van de 49 patiënten (51,0%) in de bulevirtidegroep en 6 van de 51 patiënten (11,8%) in de controlegroep genormaliseerde ALAT-waarden hadden na 48 weken. Dit resulteert in een door het Zorginstituut berekende RR van 4,34 (95% BI: 1,95-9,65) [5].

Zoals eerder is beschreven, kan ALAT-normalisatie worden beschouwd als surrogaat voor het verlagen van de kans op ziekteprogressie. Normalisatie van ALAT-waarden wordt namelijk geassocieerd met verlaging van de snelheid van progressie naar levercirrose en daarnaast zijn verhoogde ALAT-waarden bij chronische hepatitis indicatief voor necro-inflammatie [3, 4]. Echter, de validiteit van ALAT-normalisatie als surrogaatuitkomstmaat is tot op heden alleen nog vastgesteld bij HIV, chronische hepatitis B en C [8-12]. Bij CHD is dit formeel nog niet vastgesteld. Hierbij speelt mee dat CHD een weesindicatie betreft en bulevirtide het eerste geneesmiddel is wat geregistreerd is voor de behandeling van CHD. De EMA heeft dan ook geconcludeerd dat ALAT-normalisatie als surrogaat voor *clinical benefit* kan worden beschouwd, aangezien het in deze situatie niet haalbaar is om een RCT op te zetten die voldoende groot is en lang loopt om een effect op harde, klinische uitkomsten aan te tonen [3]. Daarnaast is het, zoals eerder beschreven, onduidelijk in welke mate het effect van bulevirtide in de studiepopulatie representatief is voor het effect van bulevirtide in de Nederlandse populatie, vanwege de exclusie van patiënten met een ongecontroleerde HIV-co-infectie. Volgens het Zorginstituut is er vanwege deze redenen sprake van lage kwaliteit van bewijs vanwege indirect bewijs.

GRADE-conclusie: Bulevirtide resulteert mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in een klinisch relevante verlaging van de kans op ziekteprogressie (gemeten met normalisatie van ALAT-waarden) ten opzichte van actief volgen.

#### 3.3.1 Overige overwegingen

De primaire uitkomstmaat betrof de combinatie van een virologische (niet-detecteerbare HDV RNA spiegels of  $\geq 2 \log_{10}$  IU/mL daling) en biochemische respons (normalisatie van de ALAT-spiegels). Na 48 weken hadden 22 van de 49 patiënten (44,9%) in de bulevirtidegroep en 1 van de 51 patiënten (2,0%) in de controlegroep een gecombineerde virologische en biochemische respons. Een (veel) langere follow-up van patiënten is nodig om een uitspraak te doen over of bulevirtide de kans op cirrose, hepatische decompensatie, leverfalen en HCC daadwerkelijk verlaagt.

Zoals eerder genoemd zijn patiënten met een actieve HIV-co-infectie geëxcludeerd bij de MYR301 studie en had slechts 1 patiënt een gecontroleerde HIV-co-infectie in de bulevirtidegroep. Daarnaast zijn ook patiënten met een actieve HCV-co-infectie geëxcludeerd bij de MYR301-studie. In de SmPC van bulevirtide wordt daarom beschreven dat er geen gegevens beschikbaar zijn over bulevirtide in patiënten met een co-infectie met HIV of HCV. Met betrekking tot een actieve HCV-co-infectie hebben Nederlandse behandelaars aangegeven in de klinische praktijk eerst de HCV-infectie te behandelen en daarna pas bulevirtide te starten voor de behandeling van CHD, aangezien behandeling van HCV relatief kortdurend (8-12 weken) is en zeer effectief [13]. Verder blijkt uit data van *compassionate use* programma's dat er reeds meerdere patiënten met CHD en HIV-co-infectie zijn behandeld met bulevirtide [14, 15].

Nederlandse behandelaren hebben bevestigd een gecontroleerde HIV-co-infectie niet als contra-indicatie te beschouwen voor behandeling met bulevirtide.

Uit langetermijndata van de MYR301-studie blijkt dat 37 van de 49 patiënten (75,5%) in de bulevirtidegroep een virologische respons hadden na 96 weken. Bij 10 van de 49 patiënten (20,4%) was er sprake van niet-detecteerbaar HDV RNA na 96 weken, vergeleken met 6 van de 49 patiënten (12,2%) na 48 weken. Met name het aantal patiënten waarbij er geen HDV RNA meer te detecteren was, is dus toegenomen na een langere follow-up. Ook het aantal patiënten met genormaliseerde ALAT-waarden nam toe: na 96 weken hadden 31 van de 49 patiënten (63,3%) genormaliseerde ALAT-waarden in de bulevirtidegroep, vergeleken met 25 van de 49 patiënten (51,0%) na 48 weken. Patiënten uit de controlegroep (actief volgen) konden na gerandomiseerde periode van 48 weken ook overstappen naar behandeling met bulevirtide, echter in een dosering van 10 mg per dag. Deze patiënten behaalden vergelijkbare resultaten als de bulevirtidegroep die 2 mg per dag kreeg gedurende de eerste 48 weken <sup>[16]</sup>.

Uit de MYR301-studie blijkt dat bulevirtide een minimaal effect heeft op de HBsAg-spiegels bij patiënten met CHD. Daarom dienen patiënten daarnaast te worden behandeld met een NUC voor de onderliggende HBV-infectie.

Kwaliteit van leven is als exploratieve eindpunt gemeten in de MYR301-studie met behulp van de EQ-5D-5L vragenlijst en de *Hepatitis Quality of Life Questionnaire* (HQLQ). Na 48 weken waren de scores op de verschillende vragenlijsten over het algemeen vergelijkbaar tussen de bulevirtide-groep en de controlegroep. Bij enkele componenten van de HQLQ werd een verbetering gezien in de bulevirtidegroep ten opzichte van de controlegroep <sup>[17]</sup>.

### 3.4 Ongunstige effecten

De bijwerkingen die het meest zijn gemeld, zijn verhoging van de concentratie galzouten, hoofdpijn, pruritus en injectieplaatsreacties. Verhogingen van de concentratie galzouten waren doorgaans asymptomatisch en reversibel na stopzetting van de behandeling. Na het stopzetten van de behandeling met bulevirtide, wordt vaak een exacerbatie van hepatitis gemeld als ernstige bijwerking. Dit houdt mogelijk verband met virologische rebound na stopzetting van de behandeling <sup>[18]</sup>. Dit betekent dat adequate therapietrouw bij behandeling van bulevirtide dus zeer belangrijk is.

Tabel 2: Ongunstige effecten van bulevirtide

	Systeem/orgaanklasse	Bulevirtide
<b>Zeer vaak (≥ 1/10)</b>	Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn
	Lever- en galaandoeningen	Toename van totale hoeveelheid galzouten
	Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus
	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Injectieplaatsreacties
<b>Vaak (≥ 1/100)</b>	Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Eosinofilie
	Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid
	Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid
	Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie

	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid, influenza-achtige ziekte
<b>Ernstig</b>		Exacerbatie van hepatitis na stopzetting behandeling

Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

In de MYR301 studie ervaarde 1 patiënt in de bulevirtidegroep (2%) en geen patiënten in de controlegroep (0%) een ernstig (*severe*; graad 3-5) ongunstig interventiegerelateerd effect. In zowel de bulevirtidegroep als de controlegroep vonden geen interventiegerelateerde *serious adverse events* plaats [5].

Er is sprake van een redelijke kwaliteit van bewijs, aangezien er in de studie een kleine studiepoppulatie is onderzocht met beperkte follow-up voor een behandeling die chronisch gebruikt moet worden. Omdat er geen events in de controlegroep zijn waargenomen, kan er geen relatief risico worden berekend.

GRADE-conclusie: Bulevirtide heeft waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) geen klinisch relevant effect op de incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten.

Incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de MYR301 studie staakten geen patiënten de behandeling met bulevirtide vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten [5].

Er is sprake van een redelijke kwaliteit van bewijs, aangezien er in de studie een kleine studiepoppulatie is onderzocht met beperkte follow-up voor een behandeling die chronisch gebruikt moet worden. Omdat er zowel in de bulevirtide-groep als in de controlegroep geen events zijn waargenomen, kan er geen relatief risico worden berekend.

GRADE-conclusie: Bulevirtide heeft waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) geen klinisch relevant effect op de incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten.

**3.4.1 Overige overwegingen**

Uit langetermijndata van de MYR301-studie blijkt dat er na 96 weken niet meer interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten hadden opgetreden dan na 48 weken. Ook waren er na 96 weken niet meer patiënten die de behandeling hadden gestaakt vanwege ongunstige effecten dan na 48 weken [16].

**3.5 Ervaring**

De ervaring met bulevirtide is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Ervaring met bulevirtide

<b>Bulevirtide</b>	
<i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	<b>X</b>
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en &gt; 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	

### 3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf wordt alleen de belangrijkste informatie over de toepasbaarheid van bulevirtide vermeld.

#### *Specifieke groepen*

De nierfunctie van patiënten met een nierfunctiestoornis die bulevirtide gebruiken, moet nauwlettend worden gecontroleerd, aangezien er geen onderzoeken zijn uitgevoerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Ook is de veiligheid en de werkzaamheid van bulevirtide bij patiënten met gedecompenseerde cirrose en bij patiënten jonger dan 18 jaar zijn, niet vastgesteld. Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van bulevirtide bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven. Verder zijn er geen gegevens beschikbaar over het effect op de vruchtbaarheid [18].

#### *Interacties*

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die het bulevirtide-doelwit NTCP remmen (bijvoorbeeld sulfasalazine, irbesartan, ezetimibe, ritonavir en ciclosporine A) wordt niet aanbevolen. Ook moet gelijktijdige toediening van NTCP-substraten (bijvoorbeeld estron-3-sulfaat, fluvastatine, atorvastatine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine en schildklierhormonen) en OATP1B1/3-substraten (bijvoorbeeld atorvastatine, bosentan, docetaxel, fexofenadine, glecaprevir, glibenclamide, grazoprevir, nateglinide, paclitaxel, paritaprevir, pitavastatine, pravastatine, repaglinide, rosuvastatine, simeprevir, simvastatine, olmesartan, telmisartan, valsartan, voxilaprevir) worden vermeden. Gelijktijdige toediening van bulevirtide en tenofovir heeft geen invloed op de farmacokinetiek. Nauwlettende controle is aangewezen bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte die gevoelige CYP3A4-substraten zijn (bijvoorbeeld cyclosporine, carbamazepine, simvastatine, sirolimus en tacrolimus) [18].

#### *Waarschuwingen en voorzorgen*

Het is niet bekend of het HDV- of HBV-genotype van invloed is op de klinische werkzaamheid van bulevirtide; HDV-genotype 1 kwam het meest voor in de klinische studies. De onderliggende HBV-infectie moet gelijktijdig worden behandeld volgens de huidige behandelingsrichtlijnen. Wanneer behandeling van bulevirtide wordt stopgezet, kan dit leiden tot reactivering van HDV- en HBV-infecties en exacerbatie van hepatitis. Daarom dienen leverfunctietests nauwlettend te worden gecontroleerd. Er zijn verder geen gegevens beschikbaar van patiënten met een co-infectie met HIV of HCV [18].

#### *Overig*

Bulevirtide heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, dus patiënten moeten hier alert op zijn [18].

### 3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van bulevirtide is weergegeven in tabel 4. De injectieflacons moeten in de koelkast (2°C - 8°C) worden bewaard in de buitenverpakking die beschermt tegen licht. De patiënt dient de injectie zelf voor toediening gereed te maken (i.e. steriel water opzuigen, in de injectieflacon injecteren, de stof oplossen en de oplossing injecteren). De gemengde oplossing moet in principe onmiddellijk worden gebruikt. Maar als dit niet mogelijk is, kan de gemengde oplossing maximaal 2 uur worden bewaard bij een temperatuur van maximaal 25°C [18]. Aangezien bulevirtide dagelijks subcutaan geïnjecteerd moet worden en de oplossing ook nog door de patiënt voor toediening gereed moet worden gemaakt, is het gebruiksgemak laag. Dit kan leiden tot een lagere therapietrouw in de klinische praktijk. Hierbij speelt mee dat de meeste patiënten met CHD in Nederland geen Nederlands of Engels spreken [7].

Tabel 4: Gebruiksgemak van bulevirtide

<i>Bulevirtide</i>	
Toedieningswijze	Subcutane injectie
Toedieningsfrequentie	1x per dag

## 4 Eindbeoordeling

### 4.1 Bespreking relevante aspecten

Bulevirtide is het eerste geneesmiddel wat is geregistreerd voor de behandeling van CHD bij volwassenen met gecompenseerde leverziekte. Hepatitis delta wordt beschouwd als de meest ernstige virale hepatitis en CHD wordt geassocieerd met o.a. een verhoogd risico op levercirrose, levertransplantatie en vroegtijdig overlijden. In de EASL-richtlijn wordt interferon-alfa als *off-label* behandeloptie genoemd. In de Nederlandse praktijk wordt dit middel bijna nooit ingezet, vanwege de beperkte effectiviteit en het ongunstige bijwerkingenprofiel. Patiënten in Nederland komen elke 6-12 maanden op controle om eventuele progressie van de leverziekte in kaart te brengen maar worden dus niet medicamenteus behandeld. Dit beleid wordt actief volgen genoemd. In de huidige beoordeling wordt bulevirtide daarom vergeleken met actief volgen.

De effectiviteit en veiligheid van bulevirtide bij patiënten met CHD en gecompenseerde leverziekte is onderzocht in de multicenter, open-label, gerandomiseerde fase III MYR301 studie. In de studie werd zowel een dosering van 2 mg als 10 mg per dag onderzocht. Aangezien enkel de dosering van 2 mg is goedgekeurd door de EMA, zijn alleen de gegevens van patiënten die in de studie met 2 mg per dag zijn behandeld, betrokken in de beoordeling. Uit de resultaten blijkt dat behandeling met bulevirtide waarschijnlijk resulteert in een aanzienlijk klinisch relevante verhoging van het aantal patiënten met een virologische respons (niet-detecteerbaar RNA of  $\geq 2 \log_{10}$  IU/mL daling) ten opzichte van actief volgen. Het reduceren van HDV-replicatie betreft volgens de Europese richtlijn het primaire doel van behandeling van HDV-infectie en daarom wordt het behalen van virologische respons door het Zorginstituut beschouwd als cruciale uitkomstmaat. Er is sprake van onzekerheid omdat het onduidelijk is in welke mate het effect van bulevirtide in de studiepopulatie representatief is voor het effect van bulevirtide in de Nederlandse populatie, vanwege de exclusie van patiënten met een co-infectie met ongecontroleerde HIV. Daarnaast resulteert behandeling met bulevirtide mogelijk in een klinisch relevante verlaging van de kans op ziekteprogressie (gemeten met normalisatie van ALAT-waarden) ten opzichte van actief volgen. Normalisatie van ALAT-waarden wordt hierbij dus beschouwd als surrogaat voor de cruciale uitkomst ziekteprogressie. Er is sprake van onzekerheid over de validiteit van deze surrogaatuitkomstmaat bij CHD. Hierbij speelt mee dat CHD een weesindicatie betreft en bulevirtide het eerste geneesmiddel is wat geregistreerd is voor de behandeling van CHD. Vanwege deze redenen accepteert het Zorginstituut in deze situatie de lage kwaliteit van bewijs betreffende de cruciale uitkomstmaat ziekteprogressie. Het Zorginstituut acht het, net als de EMA, acceptabel om uit te gaan van ALAT-normalisatie als surrogaatuitkomstmaat, omdat het in deze specifieke situatie niet haalbaar is om een RCT op te zetten die voldoende groot is en lang loopt om een effect op harde, klinische uitkomsten aan te tonen.

Uit langetermijndata blijkt dat het aantal patiënten met een virologische en biochemische respons toeneemt bij een langere follow-up (96 weken). Met name het aantal patiënten waarbij er geen HDV RNA meer te detecteren was, nam toe. Een (veel) langere follow-up van patiënten is nodig om een uitspraak te doen over of bulevirtide de kans op cirrose, hepatische decompensatie, leverfalen en HCC daadwerkelijk verlaagt.

Bulevirtide heeft een minimaal effect op de HBsAg-spiegels bij patiënten met CHD, wat inhoudt dat patiënten ook dienen te worden behandeld met een NUC voor de onderliggende HBV-infectie. Er zijn geen gegevens beschikbaar zijn over het effect van bulevirtide bij CHD-patiënten met een ongecontroleerde co-infectie met HIV of actieve HCV-infectie, aangezien deze patiënten werden geëxcludeerd uit de MYR301-studie. Uit prevalentiegegevens blijkt echter dat een groot deel van Nederlandse patiënten met CHD, een HIV-co-infectie heeft. Het is dus onzeker of bulevirtide ook bij deze patiënten werkzaam is. Er zijn echter geen aanwijzingen om een gecontroleerde HIV-co-infectie als contra-indicatie te beschouwen voor behandeling met

bulevirtide. Dit wordt bevestigd door Nederlandse behandelaren. Ook hebben zij aangegeven in de klinische praktijk eerst de HCV-infectie te behandelen en daarna pas bulevirtide te starten voor de behandeling van CHD.

Het bijwerkingenprofiel van bulevirtide is gunstig. De bijwerkingen die het meest zijn gemeld bij gebruik van bulevirtide, zijn verhoging van de concentratie galzouten, hoofdpijn, pruritus en injectieplaatsreacties. Bulevirtide heeft waarschijnlijk geen klinisch relevant effect op de incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten en ook niet op de incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten. Gedurende 96 weken follow-up was er slechts 1 patiënt die een interventiegerelateerde ernstige ongunstige effect ervaarde en géén patiënten die de behandeling staakten vanwege ongunstige effecten.

Na het stopzetten van de behandeling met bulevirtide, wordt vaak een exacerbatie van hepatitis gemeld als ernstige bijwerking, wat mogelijk verband houdt met virologische rebound na stopzetting van de behandeling. Dit betekent dat adequate therapietrouw bij behandeling van bulevirtide dus zeer belangrijk is. Aangezien bulevirtide dagelijks subcutaan geïnjecteerd moet worden en de oplossing ook nog door de patiënt voor toediening gereed moet worden gemaakt, is het gebruiksgemak echter laag. Dit kan juist zorgen voor een lage therapietrouw. Hierbij speelt mee dat de meeste patiënten met CHD in Nederland geen Nederlands of Engels spreken.

## 4.2 Eindconclusie

Bulevirtide voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij behandeling van chronische infectie met hepatitis delta-virus (HDV) bij plasma- (of serum-) HDV-RNA-positieve volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van actief volgen.

## 5 Farmacotherapeutisch Kompas

### 5.1 Oud advies

N.v.t.

### 5.2 Nieuw advies

Bulevirtide komt in aanmerking als eerste behandelstap voor de behandeling van chronische infectie met hepatitis delta-virus (HDV) bij plasma- (of serum-) HDV-RNA-positieve volwassenen met gecompenseerde leverziekte. Bulevirtide kan als monotherapie worden ingezet of gelijktijdig met een nucleos(t)ide-analoog (NUC) voor de behandeling van de onderliggende HBV-infectie. Als de patiënt gedecompenseerde leverziekte heeft, kan een levertransplantatie worden overwogen.



# Bijlage 1: Zoekstrategie

## Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed december 2023 met de volgende zoektermen: *((bulevirtide[Title/Abstract]) OR (hepcludex[Title/Abstract])) AND ((CHD[Title/Abstract]) OR (chronic hepatitis D[Title/Abstract]))*

Dit gaf 42 resultaten, waarvan één studie werd geïncludeerd (Wedemeyer et al. (2023)). Daarnaast werden de SmPC en EPAR van bulevirtide geïncludeerd. In totaal resulteert dit dus in 3 geïncludeerde publicaties.

Daarnaast werd een literatuursearch doorgevoerd in de Cochrane Library met de volgende zoektermen: *(bulevirtide):ti,ab,kw AND ("hepatitis delta virus"):ti,ab,kw*. Er werden hiermee geen Cochrane Reviews gevonden.

## Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
<b>MYR301</b> Wedemeyer et al. 2023 <sup>[5]</sup>	Multicenter, open-label, gerandomiseerde fase III studie  Follow-up: 144 weken	Bulevirtide 2 mg: N= 49 Bulevirtide 10 mg: N= 50 Geen behandeling: N=51  Totaal: 150	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 18-65 jaar</li> <li>– Met CHD</li> <li>– Met/zonder gecompenseerde levercirrose</li> <li>– ALAT tussen 1-10x ULN</li> <li>– Geen Child-Pugh B of C</li> <li>– Geen hepatitis C of ongecontroleerde HIV</li> </ul>	Bulevirtide 2 mg vs bulevirtide 10 mg vs geen behandeling	<p><u>Primair</u></p> <p>Gecombineerde respons na week 48: niet-detecteerbare HDV RNA spiegels of spiegels die <math>\geq 2</math> log waren afgenomen + normalisatie van de ALAT-spiegels.</p> <p><u>Secundair</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Aantal patiënten met niet-detecteerbare HDV-spiegels;</li> <li>– Aantal patiënten met genormaliseerde ALAT-spiegels;</li> <li>– Aantal patiënten met niet-detecteerbare HDV RNA spiegels of spiegels die <math>\geq 2</math> log waren afgenomen;</li> <li>– Verandering in stijfheid van de lever;</li> <li>– Gemiddelde verandering in HBsAg;</li> <li>– Vorming van antilichamen tegen bulevirtide;</li> <li>– Veiligheid.</li> </ul>

# Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
MYR202 studie Wedemeyer, 2023 <sup>[19]</sup>	Betreft een exploratieve fase-2 studie met een zeer korte behandelperiode van 24 weken. Er werden slechts 24 patiënten behandeld met bulevirtide in de geregistreerde dosering van 2 mg.
MYR203 studie <sup>[3]</sup>	Betreft een exploratieve fase-2 studie waarin bulevirtide werd vergeleken met peginterferon-alfa. Volgens die PICO die het Zorginstituut hanteert is dit niet de juist vergelijkende behandeling. Daarnaast mochten patiënten in deze studie niet worden behandeld met een NUC, wat niet aansluit bij de Nederlandse situatie.

# Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA <sup>[18]</sup>	2023	Samenvatting van de productkenmerken Hepcludex®
EMA <sup>[3]</sup>	2020	European Public Assessment Report (EPAR) Hepcludex®
EMA <sup>[17]</sup>	2023	Type II variation assessment report: Hepcludex®
EASL <sup>[4]</sup>	2023	EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus

## Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	Controle N=51	Bulevirtide 2 mg N=49	Bulevirtide 10 mg N=50	Totaal N=150
Leeftijd - jaren Gemiddeld (SD)	41 (7,5)	44 (9,0)	41 (8,5)	42 (8,4)
Geslacht - aantal (%) Man	26 (51)	30 (61)	30 (60)	86 (57)
BMI Gemiddelde (SD) <30 - aantal (%)	25 (3,9) 46 (90)	24 (3,1) 48 (98)	25 (3,6) 45 (90)	25 (3,6) 139 (93)
Ras - aantal (%) Wit Aziatisch Zwart	40 (78) 11 (22) 0	41 (84) 8 (16) 0	43 (86) 6 (12) 1 (2)	124 (83) 25 (17) 1 (<1)
Levercirrose* - aantal (%)	24 (47)	23 (47)	24 (48)	71 (47)
Leverstijfheid - kPa	15 (9,0)	14 (8,2)	15 (9,3)	15 (8,8)
HDV RNA spiegel - log <sub>10</sub> IU/mL	5,1 (1,36)	5,0 (1,32)	5,1 (1,40)	5,0 (1,34)
HDV genotype - aantal (%) 1 5	51 (100) 0	49 (100) 0	48 (96) 1 (2)	148 (99) 1 (<1)
HBV genotype - aantal (%) A D E Niet te bepalen	4 (8) 39 (76) 0 8 (16)	2 (4) 44 (90) 0 3 (6)	3 (6) 43 (86) 1 (2) 3 (6)	9 (6) 126 (84) 1 (<1) 14 (9)

HBeAg niet gedetecteerd – aantal (%)	47 (92)	45 (92)	43 (86)	135 (90)
HbsAg spiegel - log <sub>10</sub> IU/mL	3,7 (0,47)	3,7 (0,52)	3,6 (0,59)	3,7 (0,52)
HBV DNA spiegel - log <sub>10</sub> IU/mL	0,9 (0,99)	1,3 (1,30)	1,1 (1,26)	1,1 (1,19)
HIV infectie – aantal (%)	0	1 (2)	1 (2)	2 (1)
ALT spiegel – U/liter	102 (61,9)	108 (62,5)	123 (80,6)	111 (69,0)
Vitamine D spiegel – ng/ml	26 (12,2)	28 (12,3)	26 (14,8)	-
Behandeling met NA gedurende studie – aantal (%)	32 (63)	31 (63)	27 (54)	90 (60)
Eerder behandeld met interferon – aantal(%)	29 (57)	26 (53)	29 (58)	84 (56)

NA: nucleoside of nucleotide analoog.

\* All patients with cirrhosis had class A cirrhosis according to the Child–Turcotte–Pugh classification, in which class A (score of 5 or 6) indicates mildly impaired liver function, B (scores of 7 to 9) moderately impaired liver function, and C (scores of 10 to 15) severely impaired liver function.

## Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

MYR301 (Wedemeyer, 2023)	+-	+	-	+	+	+	+
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

**Toelichting:** Het is onduidelijk hoe de randomisatie precies heeft plaatsgevonden. Verder betreft de MYR301 studie geen geblindeerde studie vanwege ethische redenen. Aangezien de eindpunten uit de studie (HDV-RNA en ALAT-spiegels) objectief te meten zijn in het lab, geeft dit geen ernstig risico op bias.

## Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking van bulevirtide versus actief volgen bij chronische infectie met HDV bij plasma (of serum-) HDV-RNA-positieve volwassenen met gecompenseerde leverziekte: GRADE evidence profiel.

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Vertrouwen	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurig heid	Andere factoren	Bulevirtide	Actief volgen	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
<b>Virologische respons (follow up: 48 weken; vastgesteld met: niet-detecteerbaar RNA of <math>\geq 2</math> log<sub>10</sub> IU/mL daling)</b>												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	nvt	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet gevonden	35/49 (71,4%)	2/51 (3,9%)	<b>RR 18.21</b> (4,63 tot 71,68)	<b>675 meer per 1.000</b> (van 142 meer tot 1.000 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
<b>Ziekteprogressie (follow up: 48 weken; vastgesteld met: genormaliseerde ALAT-waarden)</b>												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	nvt	zeer ernstig <sup>b</sup>	niet ernstig	niet gevonden	25/49 (51,0%)	6/51 (11,8%)	<b>RR 4.34</b> (1,95 tot 9,65)	<b>393 meer per 1.000</b> (van 112 meer tot 1.000 meer)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
<b>Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (follow up: 48 weken)</b>												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	nvt	niet ernstig	ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden	1/49 (2,0%)	0/51 (0,0%)	Niet te berekenen		⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
<b>Incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten (follow up: 48 weken)</b>												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	nvt	niet ernstig	ernstig <sup>d</sup>	niet gevonden	0/49 (0,0%)	0/51 (0,0%)	Niet te berekenen		⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL

BI: Betrouwbaarheidsinterval; NVT: niet van toepassing; RR: Relatief risico (door het Zorginstituut berekend).

### Verklaringen:

a. Er is sprake van indirect bewijs omdat patiënten met een ongecontroleerde HIV-co-infectie werden geëxcludeerd bij de MYR301-studie en slechts 1 patiënt een gecontroleerde HIV-co-infectie in de bulevirtidegroep had, terwijl uit prevalentiegegevens blijkt dat een groot deel van Nederlandse patiënten met CHD, een HIV-co-



infectie heeft. In de SmPC van bulevirtide wordt dan ook beschreven dat er geen gegevens beschikbaar zijn over bulevirtide in patiënten met een co-infectie met HIV. Het is onduidelijk in welke mate het effect van bulevirtide in de studiestudie representatief is voor het effect van bulevirtide in de Nederlandse populatie

b. Het normaliseren van ALAT-waarden betreft een surrogaat voor ziekteprogressie, aangezien dit wordt geassocieerd met verlaging van de snelheid van progressie naar levercirrose. Verhoogde ALAT-waarden bij chronische hepatitis zijn indicatief voor necro-inflammatie. Echter, de validiteit van ALAT-normalisatie als surrogaatuitkomstmaat is tot op heden alleen nog vastgesteld bij HIV, chronische hepatitis B en C <sup>[8-12]</sup>. Bij CHD is dit formeel nog niet vastgesteld. Hierbij speelt mee dat CHD een weesindicatie betreft en bulevirtide het eerste geneesmiddel is wat geregistreerd is voor de behandeling van CHD. Volgens het Zorginstituut is er door het hanteren van deze surrogaatuitkomstmaat sprake van lage kwaliteit, aangezien er met 2 niveaus wordt afgewaardeerd voor indirect bewijs. Daarnaast is er sprake van indirect bewijs omdat patiënten met een ongecontroleerde HIV-co-infectie werden geëxcludeerd bij de MYR301-studie en slechts 1 patiënt een gecontroleerde HIV-co-infectie in de bulevirtidegroep had, terwijl uit prevalentiegegevens blijkt dat een groot deel van Nederlandse patiënten met CHD, een HIV-co-infectie heeft. In de SmPC van bulevirtide wordt dan ook beschreven dat er geen gegevens beschikbaar zijn over bulevirtide in patiënten met een co-infectie met HIV. Het is onduidelijk in welke mate het effect van bulevirtide in de studiestudie representatief is voor het effect van bulevirtide in de Nederlandse populatie

c. Er is sprake van een kleine studiestudie met beperkte follow-up voor een behandeling die chronisch gebruikt moet worden. Omdat er geen events in de controlegroep zijn waargenomen, kan er geen relatief risico worden berekend. Uit de langeretermijn data (follow-up duur: 96 weken) blijkt dat er geen extra interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten hebben plaatsgevonden. Daarom wordt er slechts één keer afgewaardeerd voor indirect bewijs.

d. Er is sprake van een kleine studiestudie met beperkte follow-up voor een behandeling die chronisch gebruikt moet worden. Omdat er zowel in de bulevirtide-groep als in de controlegroep geen events zijn waargenomen, kan er geen relatief risico worden berekend. Uit de langeretermijn data (follow-upduur: 96 weken) blijkt dat er geen extra patiënten de behandeling hebben gestaakt vanwege ongunstige effecten. Daarom wordt er slechts één keer afgewaardeerd voor indirect bewijs.

# Literatuur

1. Derikx MH, Spanier BW and Vrolijk JM. [Hepatitis B; sometimes co-infection with hepatitis D]. Ned Tijdschr Geneeskd 2011; 155: A3513.
2. Zoutendijk R, de Jonge PJ and de Man RA. [The return of the hepatitis delta virus]. Ned Tijdschr Geneeskd 2016; 160: D70.
3. EMA. European Public Assessment Report (EPAR): Hepcludex®. 2020.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. J Hepatol 2023; 79: 433-60.
5. Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto MR, et al. A Phase 3, Randomized Trial of Bulevirtide in Chronic Hepatitis D. N Engl J Med 2023; 389: 22-32.
6. Miao Z, Zhang S, Ou X, et al. Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection. J Infect Dis 2020; 221: 1677-87.
7. Beudeker BJB, Voermans JJC, GeurtsvanKessel CH, et al. Prevalence of hepatitis delta virus among chronic hepatitis B carriers in a large tertiary center in the Netherlands. J Clin Virol 2021; 141: 104870.
8. Kim S, Lee Y, Bang SM, et al. Early Normalization of Alanine Aminotransferase during Antiviral Therapy Reduces Risk of Hepatocellular Carcinoma in HBV Patients. J Clin Med 2021; 10.
9. Wong VWS, Wong GLH, Chim AML, et al. Surrogate End Points and Long-Term Outcome in Patients With Chronic Hepatitis B. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2009; 7: 1113-20.
10. Prati D, Taioli E, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. Ann Intern Med 2002; 137: 1-10.
11. Rajvanshi C, Tiwari AK, Dorwal P, et al. Use of Liver Enzymes as a Surrogate Marker for Monitoring Treatment of Hepatitis C Virus Disease. Global Journal of Transfusion Medicine 2019; 4: 224-6.
12. Chen CF, Lee WC, Yang HI, et al. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2011; 141: 1240-8, 8.e1-2.
13. (LIO). LOI. Richtlijn: hepatitis C. 2019. Geraadpleegd op via <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/hepatitis-c>.
14. Degasperis E, Anolli MP and Lampertico P. Bulevirtide-based treatment strategies for chronic hepatitis delta: A review. J Viral Hepat 2023; 30 Suppl 1: 26-32.
15. Visco Comandini U, De Santis E, De Maria F, et al. "Real world" efficacy of bulevirtide in HBV/HDV-related cirrhosis including people living with HIV: Results from the compassionate use programme at INMI Spallanzani in Rome, Italy. HIV Med 2023; 24: 1075-82.
16. Gilead Sciences Inc. INTERIM WEEK 96 CLINICAL STUDY REPORT: A Multicenter, Open-label, Randomized Phase 3 Clinical Study to Assess Efficacy and Safety of Bulevirtide in Patients With Chronic Hepatitis Delta. UnPUBLISHED (data on file) 2023.
17. EMA. Type II variation assessment report: Hepcludex®. 2022.
18. EMA. Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC): Hepcludex®. 2023.
19. Wedemeyer H, Schöneweis K, Bogomolov P, et al. Safety and efficacy of bulevirtide in combination with tenofovir disoproxil fumarate in patients with hepatitis B virus and hepatitis D virus coinfection (MYR202): a multicentre, randomised, parallel-group, open-label, phase 2 trial. Lancet Infect Dis 2023; 23: 117-29.



# Budgetimpactanalyse van bulevirtide (Hepcludex<sup>®</sup>) voor de indicatie chronische infectie met hepatitis delta-virus (HDV) bij plasma- (of serum-) HDV-RNA-positieve volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Definitief

| 27 februari 2024

30

# Colofon

Zaaknummer	2022016923
Volgnummer	2023049937
Contactpersoon	Dhr. dr. E. de Groot, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) edegroot@zinl.nl
Auteur(s)	Mevr. L.M. Huis in 't Veld
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	Gilead

# Inhoudsopgave

	<b>Colofon</b>	<b>2</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>4</b>
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
<b>2</b>	<b>Uitgangspunten</b>	<b>6</b>
2.1	Aantal patiënten	6
2.2	Substitutie	9
2.3	Kosten per patiënt per jaar	9
2.4	Aannames	10
<b>3</b>	<b>Budgetimpactanalyse</b>	<b>12</b>
<b>4</b>	<b>Conclusie</b>	<b>13</b>
<b>5</b>	<b>Referenties</b>	<b>14</b>

# 1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als bulevirtide (Hepcludex®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische gelijke waarde of meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

## 1.1 Geregistreerde indicatie

Bulevirtide 2mg is geïndiceerd voor de behandeling van chronische infectie met hepatitis delta-virus (HDV) bij plasma- (of serum-) HDV-RNA-positieve patiënten met gecompenseerde leverziekte. Vergoeding wordt aangevraagd voor de geregistreerde indicatie van bulevirtide.<sup>[1]</sup>

HDV-infectie is zeldzaam en bulevirtide heeft op 19 juni 2015 voor deze indicatie de orphan designation toegewezen gekregen. Om de ontwikkeling te versnellen ontving bulevirtide 'breakthrough therapy designation' en 'Fast Track developing Status' door de FDA en 'Prime eligibility status' door de European Medicines Agency (EMA).<sup>[2]</sup>

## 1.2 Plaats in het behandelalgoritme

### Beschrijving van de aandoening

Delta-hepatitis virus (HDV) wordt beschouwd als de meest ernstige vorm van virale hepatitis, met een hoog risico op progressie naar cirrose en hepatocellulair carcinoom.<sup>[3]</sup> Chronische delta-hepatitis wordt uitsluitend gezien bij patiënten die drager zijn van het hepatitis B virus (HBV). HDV kan perinataal, seksueel en via bloed-bloedcontact, zoals bij intraveneus-drugsgebruik, worden overgedragen.<sup>[3]</sup> In het HBV richtsnoer worden in totaal drie co-infecties beschreven: een co-infectie met HDV, een co-infectie met HCV en tot slot een co-infectie met HIV. De co-infecties met HBV kunnen zich, zoals beschreven, ontwikkelen tot een HDV infectie.<sup>[4]</sup>

Transmissie kan plaatsvinden door een co-infectie met zowel HBV als HDV of door een zogenaamde superinfectie van HDV bij een patiënt met een HBV-infectie (HBV/HDV). Co-infectie kan leiden tot fulminante hepatitis en tot leverfalen, maar wordt bij de meerderheid (95%) van de patiënten spontaan geklaard door het eigen afweersysteem.<sup>[5]</sup> Patiënten die een superinfectie doormaken hebben vaak een plotse achteruitgang of opvlamming van een stabiele HBV-infectie. Veel van deze superinfecties resulteren in chronische HDV.<sup>[5]</sup> Hoewel het beloop varieert, is er meestal sprake van versnelde progressie naar cirrose. De incidentie van cirrose wordt 3 keer hoger geschat voor patiënten met een HDV/HBV-co-infectie dan voor patiënten met een HBV-mono-infectie.<sup>[6]</sup> Daarnaast kunnen patiënten met een HBV/HIV co-infectie ook HDV ontwikkelen.

### Huidige behandelingen

De behandeling van HDV staat beschreven in de *European Association for the Study of the Liver* richtlijn (EASL, 2023) <sup>[7]</sup>. In principe wordt aanbevolen om alle HDV patiënten te behandelen met antivirale therapie. In deze richtlijn wordt ook advies gegeven over de behandeling van patiënten met HIV en HDV (ook wel HBV/HIV/HDV). Echter, de keuze voor het wel of niet behandelen dient per individuele patiënt te worden gemaakt na uitgebreide evaluatie. In de richtlijn wordt interferon-alfa (Peg-INFα) als behandeloptie genoemd. Echter, slechts ongeveer 29% (24-34%) reageert op behandeling met Peg-INFα en daarvan ervaart ongeveer 50% een terugval op de langere termijn. Daarnaast kent Peg-INFα veel contra-indicaties en gaat gebruik gepaard met verschillende bijwerkingen met een significante impact op de kwaliteit van leven, wat ervoor zorgt dat patiënten de behandeling staken.<sup>[4]</sup>

Hoewel de langetermijnresultaten beperkt zijn, kan behandeling met PEG-INFa overwogen worden bij deze patiënten, waarbij afhankelijk van de activiteit van HBV, toevoeging van een nucleoside- of nucleotideanaloog (NUC) kan worden overwogen.<sup>[4, 3]</sup> Voor de behandeling van HBV zijn entecavir (ETV), tenofovir disoproxil fumarate (TDF) en tenofovir alafenamide (TAF) de antivirale middelen van voorkeur. Ook de Europese richtlijnen adviseren dit (European Association for the Study of the Liver en de European AIDS Clinical Society (EACS)).<sup>[7, 8]</sup>

Het primaire doel van de behandeling van HDV is met name gericht op de langdurige suppressie van de chronische HDV infectie. Gezien de relatie met HBV zijn vrijwel alle studies verricht met NUCs of al dan niet PEG-IFNα.<sup>[3]</sup>

### **Nieuwe behandelingen en plaats bulevirtide**

Twee nieuwe therapeutische benaderingen voor HDV-patiënten, bulevirtide en lonafarnib, werden in 2019 onderzocht in fase III studies. Op basis van de hoge medische noodzaak en de belangrijke gunstige effecten is bulevirtide met de dosering 2 mg per dag versneld voorwaardelijk toegelaten op basis van 2 fase II studies, MYR202 en MYR203.<sup>[9]</sup> Bulevirtide is het eerste en op dit moment enige geregistreerde medicijn voor HDV in Europa. Net zoals Peg-IFNα, is bulevirtide gecontraïndiceerd voor patiënten met gedecompenseerde cirrose.<sup>[1]</sup>

In de EPAR van bulevirtide wordt genoemd dat behandeling met Peg-INFa nuttig is bij slechts 10% van de patiënten en daarnaast wordt benadrukt dat de *benefit-risk* balans nooit is vastgesteld. Nederlandse behandelaren hebben dan ook aangegeven Peg-INFa zelden tot nooit in te zetten in de klinische praktijk. Patiënten komen elke 6-12 maanden op controle om eventuele progressie van de leverziekte in kaart te brengen (i.e. actief volgen). De HDV-infectie wordt op dit moment over het algemeen dus niet medicamenteus behandeld bij patiënten met gecompenseerde leverziekte. Wanneer de leverziekte verergert en er sprake is van gedecompenseerde leverziekte, moet een levertransplantatie overwogen worden.

In de EASL-richtlijn wordt behandeling met bulevirtide al aangeraden bij alle HDV patiënten met gecompenseerde leverziekte. Bulevirtide zal in het behandelalgoritme voor patiënten met gecompenseerde leverziekte **vóór Peg-IFNα** worden ingezet en **in plaats van actief volgen**.

## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

Door immigratie uit endemische gebieden stijgt de prevalentie van chronische infectie met het hepatitis deltavirus in Europa. Op basis van de stijgende prevalentiecijfers bij HBV-dragers in diverse Europese landen en de persisterende hoge prevalentie in bekende endemische gebieden is een stijgende prevalentie van HDV-infectie daarom ook in Nederland mogelijk. Patiënten met een HCV co-infectie kunnen daarnaast ook in aanmerking voor een behandeling met bulevirtide. In de BIA worden op dit moment drie groepen onderscheiden waarin bulevirtide ingezet kan worden: HBV/HDV, HBV/HIV/HDV en HCV/HDV.

#### **Prevalentie**

Er is volgens de registratiehouder geen consensus over de prevalentie van HDV wereldwijd, maar recente schattingen indiceren dat 12 tot 50 miljoen individuen wereldwijd chronisch geïnfecteerd zijn met HDV.<sup>[3]</sup>

#### Prevalentie HBV/HDV-infectie

In een Nederlandse studie door het Erasmus MC in Rotterdam, een expertisecentrum voor HDV<sup>[10]</sup>, werd gerapporteerd dat tussen 2017 en 2019 2% van de HBsAg<sup>1</sup>-positieve patiënten ook geïnfecteerd waren met HDV. Rotterdam is een grote multi-etnische stad, waarbij tot 50% van de inwoners een niet-Nederlandse etniciteit heeft. In het onderzoek van het Erasmus MC werd chronisch HDV voornamelijk gevonden in patiënten die naar Nederland zijn gemigreerd vanuit Oost-Europa, West-Afrika, Centraal Afrika of het Midden-Oosten. Omdat Rotterdam zo'n multi-etnisch gebied is, zal de 2% prevalentie dus eerder een overschatting zijn dan een onderschatting. Het Zorginstituut kan zich vinden in het gebruik van deze 2% in de schatting van het aantal patiënten.

Uit het onderzoek van het Erasmus MC bleek verder dat 94% van de patiënten met HDV een behandeling met NUCs kreeg.<sup>[10]</sup> NUCs zijn geïndiceerd voor patiënten met chronische HBV. In de GIP databank is te zien dat in 2021 in Nederland in totaal 5.149 gebruikers van TDF, ETV en TAF (de meest gebruikte NUCs in Nederland) waren.<sup>[11]</sup> Aan de hand van de HBV/HDV prevalentie van het Erasmus (2%)<sup>[10]</sup> zijn er dan naar schatting 103 patiënten met een HBV/HDV-infectie die NUCs gebruiken. Dit betreft dus 94% van alle HBV/HDV-patiënten.<sup>[10]</sup> Hieruit valt af te leiden dat 6% van de HBV/HDV-patiënten geen NUCs gebruiken. Dus in Nederland zijn er 110 (= 5.149 / 94% \* 100% \* 2%) patiënten met een HBV/HDV-infectie.

#### Prevalentie HBV/HIV/HDV-infectie

Patiënten met een HBV/HIV co-infectie krijgen doorgaans geen 'extra' behandeling met NUCs, aangezien de combinatiepreparaten voor HIV doorgaans al een NUC bevatten.<sup>[12]</sup> Deze patiënten kunnen een HBV/HDV/HIV infectie ontwikkelen en komen daarom ook in aanmerking voor behandeling met bulevirtide. Op basis van de HIV monitor wordt inzichtelijk dat in de periode 1998 – 2022 er 1.298 HIV patiënten in Nederland waren met een actieve HBV infectie. Hiervan zijn 271 patiënten overleden, wat maakt dat er momenteel 1.027 met een HBV/HIV co-infectie zijn.<sup>[13]</sup>

Er zijn daarvan 235 HBV/HIV-patiënten (serologisch) getest op een HDV-infectie, waarbij in 26 (11%) van de patiënten een vroegere of huidige HDV-infectie was geïdentificeerd. Grofweg 60% van deze patiënten (15 patiënten) is getest voor HDV-RNA en hiervan had driekwart (11 patiënten) detecteerbare HDV-RNA. Dit komt neer op 4,7% (11/235) van de patiënten met een HBV/HIV/HDV infectie.

Als voor de 11 (= 40%\*26) patiënten die niet getest zijn op HDV-RNA eenzelfde verdeling (van driekwart) wordt aangenomen qua detecteerbare HDV-RNA, dan komt het totaalaantal

<sup>1</sup> virale HBV antigeen aanwezig bij de aanwezigheid van een infectie. Bij een chronische infectie is hepatitis B-surface-antigeen (HBsAg) gedurende >6 maanden aantoonbaar in het bloed



HBV/HIV/HDV infecties op 9,1% ((8+11)/235). Gebaseerd op deze data zou de mogelijk werkelijke prevalentie tussen de 4,7% en 8,1% kunnen liggen.<sup>[13]</sup> Vanwege de onzekerheid hieromtrent gaat het Zorginstituut in dit rapport uit van een gemiddeld percentage van 6,4% van de HBV/HIV infectie die ook een actieve HDV-infectie laten zien. Dan zijn er naar schatting 66 patiënten (1.027 \* 6,4%) met een HBV/HDV/HIV co-infectie.

Naar schatting bestaat de totale prevalentie HDV populatie in Nederland dan uit (110 HBV/HDV + 66 HBV/HIV/HDV) **176 patiënten**. Door de registratiehouder zijn twee klinisch experts op het vlak van HBV en co-infectie met HDV om medisch inhoudelijke input gevraagd voor het inschatten van de prevalentie en incidentie van patiënten met een HBV/HDV infectie in Nederland. Deze experts gaven aan het eens te zijn met de bovenstaande onderbouwing van het aantal prevalentie patiënten in Nederland.<sup>[14]</sup>

## Incidentie

### Incidentie HBV/HDV-infectie

Uit de GIP databank is af te leiden dat er tussen 2016 en 2022 jaarlijks gemiddeld 204 gebruikers van TDF, ETV en TAF bij kwamen.<sup>[11]</sup> Aan de hand van de HBV/HDV prevalentie van het Erasmus (2%)<sup>[10]</sup> is te berekenen dat de incidentie van het aantal patiënten met HBV/HDV-infectie die NUCs gebruiken in 2022 naar schatting **4 patiënten** is. Dit betreft 94% van alle HBV/HDV-patiënten.<sup>[10]</sup> Hieruit valt af te leiden dat gemiddeld minder dan 1 van de incidentie patiënten met HBV/HDV geen NUCs gebruikt.

### Incidentie HBV/HIV/HDV-infectie

In Nederland waren er in 2018 949 (1.191 prevalentie patiënten – 242 overleden patiënten) patiënten<sup>[15]</sup> met een HBV/HIV co-infectie, in 2019 waren dit 981 patiënten (1.228 – 247)<sup>[16]</sup>, in 2020 waren dit 985 patiënten (1.240 – 255)<sup>[17]</sup> en in 2021 waren dit 998 patiënten (1.264 – 266).<sup>[13]</sup> Tussen 2018 en 2021 zijn er 49 patiënten met een HBV/HIV co-infectie bijgekomen, wat een gemiddelde jaarlijkse incidentie van 16 patiënten geeft. Aan de hand van de HBV/HDV/HIV prevalentie (6,8%)<sup>[13]</sup> is de incidentie van het aantal patiënten met een HBV/HDV/HIV co-infectie naar schatting **1 patiënt**.

Naar schatting bestaat de totale incidentie HBV/HDV-populatie in Nederland dus uit **5 patiënten**. Zie tabel 1 voor een overzicht van de geschatte aantal patiënten.

### HCV-co-infectie

In de SmPC van bulevirtide wordt beschreven dat er geen gegevens beschikbaar zijn over bulevirtide in patiënten met een co-infectie met HIV of HCV. Met betrekking tot een actieve HCV-co-infectie hebben Nederlandse behandelaren aangegeven in de klinische praktijk eerst de HCV-infectie te behandelen en daarna pas bulevirtide te starten voor de behandeling van HDV, aangezien behandeling van HCV relatief kortdurend (8-12 weken) is en zeer effectief <sup>[18]</sup>. Tijdens de consultatie gaf de beroepsgroep aan dat deze groep HCV-co-infectie, in aanmerking komend voor bulevirtide, zeer klein wordt geschat. Verdere precieze gegevens over de omvang van deze groep patiënten ontbreken. Al deze gegevens maken dat het Zorginstituut deze patiënten niet meeneemt in de berekeningen.

**Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met chronische HDV infectie dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met bulevirtide**

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3	bron
Prevalentie				
HBV patiënten behandeld met NUCs	5.149	5.149	5.149	GIP databank 2022 <sup>[11]</sup>
HBV/HDV patiënten behandeld met NUCs (2%) (94% van totale groep)	103	103	103	Beudeker et al. 2021 <sup>[10]</sup>
<u>Totale groep HBV/HDV (100%)</u>	<u>110</u>	<u>110</u>	<u>110</u>	Beudeker et al. 2021 <sup>[10]</sup>

Patiënten HBV/HIV	1.027	1.027	1.027	HIV monitor 2023 <sup>[13]</sup>
<b>Totale groep patiënten HBV/HIV/HDV (6,4%)</b>	<b>66</b>	<b>66</b>	<b>66</b>	HIV monitor 2023 <sup>[13]</sup>
<b>Totale prevalente groep (HBV/HDV en HBV/HIV/HDV)</b>	<b>176</b>	<b>176</b>	<b>176</b>	
Incidentie				
Incidente HBV patiënten behandeld met NUCs	204	204	204	GIP databank 2022 <sup>[11]</sup>
Incidente HBV/HDV patiënten behandeld met NUCs (2%) (94% van totale groep)	4	4	4	Beudeker et al. 2021 <sup>[10]</sup>
Totale groep HBV/HDV (100%)	4	4	4	Beudeker et al. 2021 <sup>[10]</sup>
Incidente patiënten HBV/HIV	16	16	16	HIV monitor 2022 <sup>[13]</sup>
Incidente patiënten HBV/HIV/HDV (6,4%)	1	1	1	HIV monitor 2022 <sup>[13]</sup>
<b>Totale incidente groep (HBV/HDV en HBV/HIV/HDV)</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	

### Marktpenetratie

De experts geven aan dat indien bulevirtide beschikbaar komt, HDV geïnfecteerde patiënten onafhankelijk van het stadium van fibrose (met uitzondering van patiënten met gedecompenseerde cirrose) voor directe behandeling in aanmerking komen. Dit met name om de kans op en snelheid van progressie naar cirrose en de ontwikkeling van andere complicaties te beperken. De registratiehouder neemt een marktpenetratie van 50%, 70% en 75% (in respectievelijk jaar 1 tot en met 3) aan. In een scenario toetsen zij een alternatieve marktpenetratie van 65%, 75% en 75% op basis van input van twee klinische experts.<sup>[14, 19]</sup> Als reden werd gegeven dat niet alle patiënten een injectie kunnen prepareren en subcutaan kunnen toedienen. Daarnaast worden bijwerkingen, non-responders en loss-to-follow-up genoemd als redenen voor de registratiehouder om op deze percentages uit te komen. Het Zorginstituut acht het aannemelijk dat de percentages hoger zijn dan wordt geschat door de registratiehouder. De voornaamste reden om een hogere marktpenetratie aan te nemen is dat bulevirtide het eerste en enige geregistreerde geneesmiddel zal zijn voor deze specifieke patiëntengroep. Klinische experts geven tevens aan dat bulevirtide direct ingezet zal worden.<sup>[14, 19]</sup> Daarnaast wordt bulevirtide al genoemd in de EASL-richtlijn. Er zal daarom in de berekening van het macrokostenbeslag uitgegaan worden van een marktpenetratie van: 50% in het eerste jaar, 70% in het tweede jaar en 90% in het derde jaar. Zie tabel 2 voor de patiëntenaantallen na toepassing van de marktpenetratie.

**Tabel 2: Toepassing van de marktpenetratie**

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Totale prevalente groep (HBV/HDV en HBV/HIV/HDV)	176	176	176
Totale incidente groep (HBV/HDV en HBV/HIV/HDV)	5	5	5
Marktpenetratie	50%	70%	90%
Aantal patiënten in aanmerking voor bulevirtide na marktpenetratie (op basis prevalente patiënten)	88	126*	165
Aantal patiënten in aanmerking voor bulevirtide na marktpenetratie (op basis incidente patiënten)	3	4	5
<b>Totale aantal patiënten na marktpenetratie</b>	<b>91</b>	<b>130</b>	<b>170</b>

\*voorbeeld: 126 patiënten in aanmerking voor bulevirtide in jaar 2 (123 prevalentie patiënten jaar 2 + 3 incidentie patiënten jaar 1)

Bulevirtide is geregistreerd voor de dosering van 2mg. Daarnaast zijn er ook doseringen van 5 en 10 mg beschikbaar. Zoals beschreven in het farmacotherapeutisch rapport konden patiënten uit de controlegroep na een periode van 48 weken overstappen naar behandeling met bulevirtide (10mg per dag). Deze patiënten behaalden vergelijkbare resultaten als de bulevirtide groep behandeld met 2mg per dag gedurende de eerste 48 weken. Technisch gezien wordt het gebruik van een andere dosering dan de geregistreerde dosering gezien als off-label gebruik. De beroepsgroep geeft aan dat 10mg bulevirtide mogelijk in zeer enkele gevallen ingezet kan worden, in een poging om levertransplantatie te voorkomen. Dit is op dit moment niet goed onderzocht en data ontbreken, het is echter niet uit te sluiten dat het voorkomt in de praktijk.

Er zijn verder er op dit moment geen aanwijzingen om aan te nemen dat bulevirtide buiten de geregistreerde indicatie zal worden gebruikt. Op de website van de Horizonscan worden geen andere aandoeningen genoemd waarvoor bulevirtide in de toekomst beschikbaar komt.<sup>[20]</sup>

## 2.2 Substitutie

De vergelijkende behandeling van patiënten volgens de geregistreerde indicatie is actief volgen. Er is derhalve geen sprake van substitutie.

## 2.3 Kosten per patiënt per jaar

### Apotheekinkoopprijs

De apotheekinkoopprijs (AIP) van bulevirtide zal €6.025,- per verpakking van 30 spuiten bedragen. De prijs van 1 spuit met 2 mg bulevirtide komt hiermee uit op €200,83.

### Behandelschema

Bulevirtide moet eenmaal daags (elke 24u ± 4u) worden toegediend in een dosering van 2 mg via subcutane injectie als monotherapie of gelijktijdig met een NUC voor de behandeling van onderliggende HBV-infectie.<sup>[1]</sup>

De optimale behandelduur is niet bekend. De behandeling moet worden voortgezet zolang er sprake is van klinisch voordeel. Stopzetting van de behandeling moet worden overwogen in het geval van het optreden van onaanvaardbare bijwerkingen, aanhoudende (>6 maanden) HBsAg-seroconversie (vorming van anti-HBs en het verdwijnen van HBsAg) of verlies van virologische en biochemische respons.<sup>[1]</sup> Daarnaast kan overwogen worden de therapie (tijdelijk) te stoppen wanneer er geen klinisch voordeel meer is om te continueren, bijvoorbeeld in het geval van een aanhoudende virale onderdrukking. Goede opvolging van de patiënt is hier essentieel en de therapie dient hervat te worden wanneer er weer klinisch voordeel te behalen valt.

De klinische experts geven aan dat het gebruik van bulevirtide in de praktijk een behandeling is van beperkte duur (d.w.z. niet levenslang).<sup>[14]</sup> Hiervoor kunnen door de beroepsgroep start- en stopcriteria worden opgesteld. Zo kan er bijvoorbeeld besloten worden te stoppen wanneer bij twee opeenvolgende controles met 3-6 maanden ertussen geen HDV RNA wordt gedetecteerd. Te denken valt aan follow-up momenten van 1/3/6/9/12 maanden na het stoppen, gevolgd door 2x per jaar gedurende 5-10 jaar. In Nederland is de follow-up zoals beschreven voor deze patiënten echter niet als zodanig geïmplementeerd. Daarom gaat het Zorginstituut in de berekening uit van een chronische behandeling.

### Therapietrouw

Er wordt door de registratiehouder uitgegaan van een lagere terapietrouw dan 100%, omdat dit zeer waarschijnlijk is gezien het beperkte gebruiksgemak van bulevirtide. De patiënt dient de substantie zelf dagelijks te prepareren en te injecteren.<sup>1</sup> Het zelf prepareren van de toediening wordt als nadeel ervaren, wat mogelijk de terapietrouw beïnvloedt. Daarnaast speelt mee dat de meeste patiënten met een HDV infectie in Nederland de Nederlandse of Engelse taal niet goed beheersen.

Therapietrouw bij deze manier van toediening is lastig in te schatten. De terapietrouw van HBV-patiënten bij 16 weken gebruik van orale therapie met entecavir (een NUC) in twee

academische Nederlandse studies was gemiddeld 85%.<sup>[21]</sup> Hier is naar gekeken omdat bij HDV patiënten vaak tegelijk een dergelijke NUC toegediend moet worden. Volgens de experts is dit een overschatting, mede omdat dit is gebaseerd op een korte follow-up periode, bij langer gebruik wordt de therapietrouw lager.<sup>[14]</sup> Bulevirtide betreft echter een dagelijkse injectie die zelfstandig moet worden toegediend. De klinische experts benaderd door de registratiehouder geven aan dat Novomix® voor diabetes type 2, wat tweemaal daags subcutaan toegediend moet worden een goede proxy is voor de inschatting van de therapietrouw van bulevirtide.<sup>[14]</sup> Eerdere studies naar injecteerbare insuline tonen een therapietrouw aan van 43%-59%, wat neerkomt op een gemiddelde van 51%.<sup>[22]</sup> In tegenstelling tot de eenmaal daagse toediening van bulevirtide, dient insuline vaak meerdere keren per dag toegediend te worden. Hierdoor zal de verwachte therapietrouw voor bulevirtide wat hoger liggen dan de genoemde percentages voor insuline. Echter, voor bulevirtide is er momenteel geen makkelijke injectiepen zoals voor insuline wel het geval is met de insulinepen. Daarnaast ervaren DM2 patiënten direct een fysiek merkbaar effect van een gemiste injectie. Dit is niet het geval bij HDV patiënten. Als er wordt gekeken naar het gemiddelde van de benadering gebaseerd op NUC bij HBV patiënten en de benadering op basis van subcutane toedieningen bij DM2 komt dit neer op een gemiddelde therapietrouw van 68%.

Gezien de onzekerheid rondom het inschatten van de therapietrouw van deze groep patiënten wordt naast de basecase een scenario weergegeven. In de basecase wordt **68% therapietrouw** (gemiddelde van therapietrouw 51% en 85%) aangehouden en in een scenario de **therapietrouw van 85%** (therapietrouw bij HBV patiënten behandeld met NUCs). Klinische experts merken op dat zij verwachten dat de therapietrouw eerder richting een hogere therapietrouw gaat bij deze patiënten. Om het effect van de variatie van de therapietrouw inzichtelijk te houden presenteert het Zorginstituut beide scenario's. De kosten per patiënt met chronische HDV en gecompenseerde leverziekte zijn samengevat in Tabel 3.

**Tabel 3: Kosten per patiënt voor toepassing van bulevirtide bij chronische HDV**

Bulevirtide	
Dagelijkse dosering*	2 mg
Aantal spuiten per toediening	1
Doseringsfrequentie	1x per dag
Duur behandeling	Chronisch*
Apotheekinkoopprijs	€200,83
Aantal dagen behandeling per jaar	365
Therapietrouw:	
Op basis van gemiddeld	68%
op basis NUC	85%
<b>Totale kosten per jaar per patiënt</b>	
Op basis van gemiddeld (op basis van NUCs en insulinepen)	<b>€49.846</b>
op basis NUC	<b>€62.308</b>

\* gebaseerd op de DDD van de WHO

## 2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Er zijn jaarlijks 5.149 prevalentie en 204 incidentie HBV-patiënten op NUCs.
- Naar schatting heeft 2% van alle HBV-patiënten op NUCs een co-infectie met HDV (103 prevalentie en 4 incidentie patiënten).
- Naar schatting gebruiken 94% van alle HBV-patiënten NUCs.
- Er zijn jaarlijks 1.027 prevalentie en 20 incidentie patiënten met HBV/HIV.
- Naar schatting heeft gemiddeld 6,4% van alle patiënten met HBV/HIV een co-infectie met

- HDV (66 prevalentie en 1 incidentie patiënt).
- Er zijn jaarlijks 7 prevalentie patiënten (10% van de prevalentie HBV/HIV/HDV patiënten) en 1 incidentie patiënt (gelijk aan incidentie HBV/HIV/HDV) met een HCV/HDV infectie.
  - In totaal komen (voorafgaand van de toepassing van de marktpenetratie) 182 prevalentie patiënten en 6 incidentie patiënten in aanmerking voor bulevirtide.
  - Er wordt uitgegaan van een marktpenetratie van 50% in jaar 1, 70% in jaar 2 en 90% in jaar 3.
  - Er wordt uitgegaan van twee scenario's rondom de therapietrouw: basecase 68% (op basis van gemiddelde van insulinepen en NUCs) en scenario 85% (op basis NUC studie)
  - Bulevirtide wordt chronisch gegeven: zowel incidentie als prevalentie patiënten ontvangen bulevirtide.

### 3 Budgetimpactanalyse

In Tabel 4 en 5 staat een overzicht van het macrokostenbeslag van bulevirtide indien dit aan het bestaande behandelarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie chronische infectie met HDV bij volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte. Hierbij zijn twee scenario's toegepast met betrekking tot de therapietrouw: basecase van 68% (een gemiddelde op basis van NUCs en insulinepen) en een scenario 85% (op basis NUCs). Het gemiddelde percentage therapietrouw is hierbij aangenomen als basecase.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

**Tabel 4: Raming van de totale kosten van de toevoeging van bulevirtide bij de behandeling van een HDV infectie – 68% therapietrouw (basecase)**

Jaar	Markt penetratie	Aantal patiënten in aanmerking voor bulevirtide (op basis prevalentie patiënten)	Aantal patiënten in aanmerking voor bulevirtide (op basis incidentie patiënten)	Kosten per patiënt per jaar	Totale kosten
1	50%	88	3	€ 49.846	€ 4.535.987
2	70%	126	4	€ 49.846	€ 6.479.981
3	90%	165	5	€ 49.846	€ 8.473.822

**Tabel 5: Raming van de totale kosten van de toevoeging van bulevirtide bij de behandeling van een HDV infectie – 85% therapietrouw (scenario)**

Jaar	Markt penetratie	Aantal patiënten in aanmerking voor bulevirtide (op basis prevalentie patiënten)	Aantal patiënten in aanmerking voor bulevirtide (op basis incidentie patiënten)	Kosten per patiënt per jaar	Totale kosten
1	50%	88	3	€ 62.308	€ 5.669.983
2	70%	126	4	€ 62.308	€ 8.099.976
3	90%	165	5	€ 62.308	€ 10.592.277

## 4 Conclusie

Rekening houdend met de aannames over aantallen patiënten, marktpenetratie en therapietrouw zal opname op lijst 1B van het GVS van bulevirtide (Hepcludex®) bij chronische infectie met hepatitis delta-virus (HDV) bij plasma- (of serum-) HDV-RNA-positieve volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €8,5 miljoen in het derde jaar. Als er wordt gerekend met de therapietrouw uit het scenario (85%) komen de meerkosten uit op €10,6 miljoen in het derde jaar.

Naar verwachting zullen er in het derde jaar 170 patiënten behandeld worden met bulevirtide (Hepcludex®). De kosten per patiënt per jaar zijn afhankelijk van de therapietrouw. Bij een therapietrouw van 68% komen de kosten per patiënt per jaar uit op €49.846. Deze kosten bedragen €62.308 bij de therapietrouw van 85%.

Er bestaat onzekerheid over de marktpenetratie en therapietrouw. Daarnaast is de behandelduur onbekend. Klinische experts geven aan dat bulevirtide in de praktijk waarschijnlijk niet levenslang wordt ingezet. Passend gebruik afspraken voor de inzet van bulevirtide ontbreken op dit moment, daarom gaat het Zorginstituut uit van chronisch gebruik van bulevirtide. Tot slot wordt opgemerkt dat het niet uit te sluiten is dat de 10mg dosering van bulevirtide toegepast wordt bij de patiënten. Behandelaren geven aan dat dit in enkele gevallen mogelijk *off-label* toegepast kan worden. Studies naar dosisescalatie naar 10mg ontbreken op dit moment.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 22 januari.*

## 5 Referenties

1. EMA. Samenvatting van de Productkenmerken Hepcludex (bulevirtide). . 2020: pagina's. Geraadpleegd op via.
2. Loglio A, Segato S and Lampertico P. Hepatitis D–how is the fight against this foe going? Expert Review of Clinical Pharmacology 2019; 12: 169-71.
3. Zoutendijk R, de Jonge PJ and de Man RA. Stand van zaken - De terugkeer van het hepatitis delta-virus. Ned Tijdschr Geneeskd 2016; 160: D70.
4. HBV richtsnoer (2022). HBV richtsnoer update juli 2022. Retrieved 17-08, 2023, from <https://www.hbvrichtsnoer.nl/>.
5. Farci P and Niro GA (2012). Clinical features of hepatitis D. Seminars in liver disease, Thieme Medical Publishers.
6. Gaeta GB, Stornaiuolo G, Precone DF, et al. Epidemiological and clinical burden of chronic hepatitis B virus/hepatitis C virus infection. A multicenter Italian study. Journal of hepatology 2003; 39: 1036-41.
7. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of hepatology 2017; 67: 370-98.
8. EACS guidelines. guidelines version 11. 2021: pagina's. Geraadpleegd op via.
9. EMA (2023). Hepcludex (Bulevirtide). Retrieved 18-08, 2023, from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hepcludex>.
10. Beudeker BJ, Voermans JJ, GeurtsvanKessel CH, et al. Prevalence of hepatitis delta virus among chronic hepatitis B carriers in a large tertiary center in the Netherlands. Journal of Clinical Virology 2021; 141: 104870.
11. GIP databank (2023). Aantal gebruikers 2018-2022 voor ATC-subgroep J05A : Direct werkende antivirale middelen. Retrieved 18-08, 2023, from [https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel=B\\_01-basis&geg=gebr&item=J05A](https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel=B_01-basis&geg=gebr&item=J05A).
12. Farmacotherapeutische kompas. HIV-infectie. Retrieved 18-08, 2023, from [https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/hiv\\_infectie](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/hiv_infectie).
13. van Sighem A.I. WFWNM, Boyd A., and Smit C. MA, van der Valk M. . HIV Monitoring Report 2022. . 2022: pagina's. Geraadpleegd op via.
14. Gilead. Expert input op epidemiologie en behandeling van hepatitis Delta virus in Nederland. (18 maart 2022) 2022.
15. van Sighem A.I. WFWNM, Boyd A., Smit C., Matser A., Reiss P. HIV monitoring report 2019. 2019: pagina's. Geraadpleegd op via.
16. van Sighem A.I. WFWNM, Boyd A., Smit C., Matser A., Reiss P.,. HIV monitoring report 2020. 2020: pagina's. Geraadpleegd op via.
17. van Sighem A.I. WFWNM, Boyd A., Smit C., Matser A., van der Valk M. HIV monitoring report 2021. 2021: pagina's. Geraadpleegd op via.
18. (LIO). LOI. Richtlijn: hepatitis C. 2019. Geraadpleegd op via <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/hepatitis-c>.
19. Gilead. Vragen aan klinische experts voor validatie van gebruikelijke klinische praktijk bij de behandeling van patiënten met Hepatitis D, ten behoeve van vergoedingsdossier van bulevirtide (Hepcludex) - januari 2023 2023.
20. Horizontscan Geneesmiddelen (2023). Bulevirtide (Hepcludex) versie 06-06-2023. Retrieved 17-08-2023, 2023, from [https://www.horizontscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/bulevirtide-infectieziekten-virale\\_infecties/versie6?lang=nl](https://www.horizontscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/bulevirtide-infectieziekten-virale_infecties/versie6?lang=nl).
21. van Vlerken LG, Arends P, Lieveld FI, et al. Real life adherence of chronic hepatitis B patients to entecavir treatment. Digestive and liver disease 2015; 47: 577-83.
22. Osborn CY and Gonzalez JS. Measuring insulin adherence among adults with type 2 diabetes. Journal of behavioral medicine 2016; 39: 633-41.