

infettivologia: what's new?

Ahimsa Carissimi,^{1,8} Lorenzo Gambitta,^{2,8} Roberta Marra^{3,8}, Chiara Parati,^{4,8} Vincenzo Picerno,^{5,8} Filippo Urso,^{6,8} Francesca Vivaldi^{7,9}

¹Azienda USL Toscana Nord Ovest, Lucca

²ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

³ASL Napoli 1 Centro P.O. Ospedale del Mare, Napoli

⁴ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

⁵Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti (Bari)

⁶AO Cosenza

⁷Azienda USL Toscana Nord Ovest, Pontedera (Pisa)

⁸Componente ASC Infettivologia

⁹Coordinatore ASC Infettivologia

Focus on: bulevirtide

Bulevirtide, lipopolipeptide di 47 amminoacidi, è il primo ed unico farmaco approvato con l'indicazione specifica per il trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite delta.

Nome commerciale: Hepcludex[®], bulevirtide, Gildead Sciences Srl¹.

ATC: J05AX28 (J05: antivirali per uso sistemico; J05AX: altri antivirali).

Stato autorizzativo EU/Italia: le tappe autorizzative di questo farmaco hanno avuto inizio nel 2015 con la designazione di farmaco orfano per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite delta (HDV) da parte del Comitato per i Farmaci Orfani (COMP).¹

Nel 2020 il Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) dell'agenzia europea per i medicinali (EMA) ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) subordinata a condizioni, in quanto bulevirtide risponde a un'esigenza medica non soddisfatta pur avendo presentato dati non completi rispetto a quanto normalmente richiesto.¹

Il 26 gennaio 2023 arriva la rimborsabilità anche Italia. Da Determina AIFA l'antivirale viene collocato in fascia A con prescrizione non ripetibile limitativa di specialisti – internista, infettivologo, gastroenterologo (RNRL).² Ritenuto il *first-in-class* nel trattamento dell'infezione cronica da HDV, con un bisogno terapeutico importante, un valore terapeutico e una qualità delle prove moderate, ha ottenuto il riconoscimento di innovatività condizionata fino al 25/07/2024.³

Il bisogno terapeutico risulta importante a fronte di una mancanza di alternative terapeutiche per il trattamento dell'HDV. Infatti, a oggi in Italia, l'unica terapia raccomandata dalle linee guida europee del 2017 è l'uso *off-label* dell'interferone alfa pegilato (PEG-IFN α), farmaco con profilo di tollerabilità non adatto a tutti i pazienti affetti da HDV. Gli analoghi nucleos(t)idici approvati per il trattamento dell'infezione da HBV mostrano effetti antivirali trascurabili sull'HDV, poiché non influenzano la replicazione dell'HDV e recenti studi ne hanno dimostrato l'inefficacia anche in aggiunta a PEG-IFN α .⁴

Pertanto, nei soggetti non trattabili con PEG-IFN α non esistono terapie mediche per l'epatite da HDV e, nei soggetti con malattia epatica ingravescente, l'unica possibilità terapeutica è rappresentata dal trapianto di fegato.³

La valutazione dell'efficacia di bulevirtide si basa principalmente sui risultati dello studio MYR301, di cui è stato possibile analizzare solo il Clinical

Study Report inviato dalla ditta (non essendo disponibile una pubblicazione né l'assessment report dell'EMA). Lo studio MYR301 di fase 3 *ongoing*, randomizzato, *open-label*, multicentrico ha portato dati a 48 settimane consentendo di superare alcune delle criticità emerse dagli studi autorizzativi di fase II, ma lasciando aperti aspetti come la durata ottimale del trattamento e la risposta clinica nel lungo periodo e dopo eventuale interruzione del farmaco. La qualità delle prove è stata ritenuta moderata, riconoscendo come unico *down-grading* l'assenza di *blinding* dello studio MYR301.³

INDICAZIONI AUTORIZZATE

È indicato per il trattamento dell'infezione cronica da HDV in pazienti adulti positivi a HDV-RNA plasmatico (o sierico) con malattia epatica compensata.²

FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile sottocutanea 2 mg.⁵

POSOLOGIA

2 mg sc/die, la somministrazione del farmaco è esclusivamente per uso sottocutaneo. Bulevirtide può essere iniettato in sedi come la parte superiore della coscia o l'addome. La durata ottimale del trattamento non è nota. Il trattamento deve essere continuato fino a quando è associato a beneficio clinico.⁵

PRINCIPIO ATTIVO/MECCANISMO D'AZIONE

Bulevirtide è un lipopolipeptide di 47 amminoacidi sintetizzato chimicamente, disponibile come sale acetato. Agisce come inibitore selettivo della proteina polipeptide co-trasportatore di sodio taurocolato (NTCP), localizzata a livello della membrana basolaterale degli epatociti.

Non interferisce direttamente con la produzione virale o l'eliminazione del virus, bensì blocca l'entrata di HDV negli epatociti, legando e inattivando NTCP.

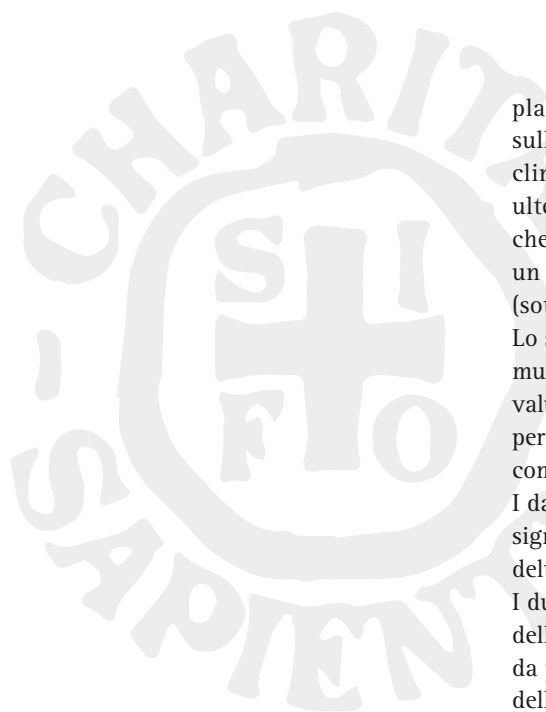
Il legame tra bulevirtide e NTCP inibisce la penetrazione dei virus HBV e HDV nella cellula, interrompendone indirettamente il ciclo replicativo.

Bulevirtide non permette la reinfezione delle cellule già infettate, le quali verranno distrutte o dal sistema immunitario o dall'effetto citopatico diretto indotto dal virus HDV oppure andranno incontro ad apoptosi per altri motivi. Bulevirtide agisce anche sugli epatociti naïve, nuovamente rigenerati, i quali risulteranno protetti dall'infezione da HBV e HDV.

Il meccanismo d'azione di bulevirtide è in grado di ridurre la diffusione del virus a livello epatico, bloccando sia la diffusione virale cellula-cellula sia la diffusione virale nell'ambiente extracellulare.⁵

STUDI CLINICI

L'approvazione EMA di bulevirtide al dosaggio di 2 mg/die per il trattamento dell'infezione cronica da HDV in pazienti adulti positivi a HDV-RNA



plasmatico (o sierico) con malattia epatica compensata è stata rilasciata sulla base dei risultati di efficacia e la sicurezza provenienti da due studi clinici registrativi randomizzati controllati di fase 2 (MYR202 e MYR203), ulteriormente supportati da uno studio esplorativo monocentrico di fase 1b/2a che ha raccolto evidenze preliminari sulla potenziale sicurezza di bulevirtide in un campione ridotto di pazienti con epatite cronica HBV e coinfezione da HDV (sottostudio MYR201-D).

Lo studio MYR301, attualmente in corso, è uno studio di fase 3, *open label*, multicentrico, randomizzato a bracci paralleli. L'obiettivo primario dello studio è valutare l'efficacia di bulevirtide 2 mg o 10 mg, somministrato per via sottocutanea per il trattamento dell'infezione da HDV rispetto al trattamento ritardato (definito come assenza di trattamento per l'infezione da HDV per 48 settimane).

I dati dello studio di fase 3 MYR301 a 48 settimane confermano in modo significativo l'efficacia e la sicurezza di bulevirtide nel trattamento dell'epatite delta cronica e ne dimostrano il beneficio clinico.

I due studi MYR202 e MYR203, pur essendo i *main studies* per il rilascio dell'autorizzazione condizionata, sono stati considerati come "*exploratory*" da parte del CHMP e non vengono considerati ai fini del riconoscimento dell'innovatività a fronte della disponibilità dei dati più maturi derivanti dallo studio MYR301.⁵

CONTESTO EZIOLOGICO E CLINICO

La scoperta del virus dell'epatite Delta prende origine dalla descrizione dell'antigene Delta nel 1977 da parte del dott. Mario Rizzetto presso l'Università di Torino.⁶

L'epatite Delta è una forma di epatite virale causata dall'HDV, un virus epatotropo con genoma a RNA e cosiddetto "difettivo", in quanto necessita selettivamente e obbligatoriamente della presenza del virus dell'epatite B quale virus helper per potersi replicare.⁶

Dal punto di vista clinico è la forma più aggressiva e pericolosa tra tutte le epatiti croniche virali. Infatti la maggior parte di pazienti sviluppa rapidamente una malattia avanzata di fegato, cirrosi e tumore. La diagnosi si basa sulla ricerca degli anticorpi contro l'HDV (anti-HDV) e nel caso di positività sulla ricerca del materiale genetico circolante, l'HDV-RNA.⁴

La popolazione soggetta a contrarre l'infezione da HDV è quella non immune all'HBV (non sottoposta a vaccinazione HBV) e quella già infettiva da HBV. Il decorso clinico dell'epatite acuta da HDV dipende dal meccanismo con il quale è stata contratta l'infezione:

- per coinfezione (infezione contestuale da HBV e HDV, a seguito della quale il paziente contrae contemporaneamente entrambi i virus), in più del 90%-95% dei casi si risolve spontaneamente, con l'eliminazione di entrambi i virus, anche se può esitare in circa il 5% dei casi in epatite acuta grave, con potenziale rischio di cronicizzazione o evoluzione in un decorso fulminante;
- per superinfezione (l'esposizione all'agente HDV si verifica in un soggetto con epatite B), nel 90% dei casi si registra cronicizzazione dell'infezione e con possibile evoluzione della patologia in cirrosi o epatocarcinoma.

Il farmaco bulevirtide si inserisce in un contesto clinico carente di alternative terapeutiche efficaci, dove l'incidenza della patologia a oggi è sottostimata in quanto la ricerca del virus HDV non è sistematizzata nelle analisi di routine nei pazienti infetti da HBV.⁴

BIBLIOGRAFIA

1. Hepcludex | European Medicines Agency (europa.eu) (ultimo accesso 19/04/2023).
2. Determina AIFA n.8/2023 del 13/01/2023 "Riclassificazione del medicinale per uso umano «Hepcludex», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537" (GU Serie Generale n.20 del 25-01-2023).
3. Hepcludex. Valutazione dell'innovatività. Disponibile su: <https://bit.ly/3mNgfoC> (ultimo accesso 19/04/2023).
4. Indicazioni operative AISF e SIMIT per la diagnosi e la gestione clinica del paziente affetto da epatite Delta - Novembre 2022. Disponibile su: <https://bit.ly/3La51DU> (ultimo accesso 19/04/2023).
5. RCP - Hepcludex. Disponibile su: <https://bit.ly/3UQq8hG> (ultimo accesso 19/04/2023).
6. Caviglia GP, Ciancio A, Rizzetto M. A review of HDV infection. *Viruses* 2022; 14: 1749.