

Medicinrådets vurdering af bulevirtid til behandling af kronisk hepatitis D virusinfektion

Vurdi



Dokumentoplysninger

Godkendt 24. juni 2026

Ikrafttrædelsesdato 24. juni 2026

Dokumentnummer 241892

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Buleviritid (Hepcludex)

Indikation Hepcludex er indiceret til behandling af kronisk hepatitis delta-virus (HDV) infektion i plasma (eller serum) HDV-RNA-positive voksne og børn fra 3 år, der vejer minimum 10 kg, med kompenseret leversygdom.

Lægemiddelfirma Gilead Sciences Ireland UC

ATC-kode J05AX28

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 4. september 2025

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 9. februar 2026

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 12. maj 2026

Rådets anbefaling 24. juni 2026

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 18 uger og 0 dag(e) (90 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende leverbetændelse



© Medicinrådet, 2026
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 25. juni 2026



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet bulevirtid til behandling af patienter med kronisk hepatitis D virus (HDV)-infektion. Vurdering omhandler en subpopulation, da virksamheden har valgt kun at søge om anbefaling til patienter med kronisk HDV med fibrosestadie F2-F3, som ikke kan behandles med pegyleret interferon alfa samt patienter med cirrose.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Gilead Sciences Ireland UC.

Kronisk hepatitis D

HDV er en RNA virus, som er afhængig af co-infektion med hepatitis B virus (HBV). Kronisk HDV infektion udvikler sig hurtigere til alvorlig leversygdom end HBV alene, herunder cirrose (skrumpelever) og leverkræft, hvilket medfører en høj dødelighed og mange væsentlige symptomer. I mange tilfælde er en levertransplantation eneste behandlingsmulighed ved svært udviklet sygdom.

Kronisk HDV infektion er relativ sjælden, og der er ca. 240 nuværende patienter, hvoraf ca. 40-60 forventes at skulle behandles med bulevirtid jf. ovenstående subpopulation.

Bulevirtid

Bulevirtid (Hepcludex) er et peptid, der forhindrer HDV i at trænge ind i levercellerne. Bulevirtid fik betinget markedsføringstilladelse i EU den 31. juli 2020, og den 18. juli 2023 blev dette konverteret til en standard markedsføringstilladelse.

Bulevirtid indgives som en subkutan injektion. Den anbefalede dosis af bulevirtid er 2 mg/dag for voksne og børn \geq 35 kg, og reduceres med vægten for mindre børn. Bulevirtid kan gives alene eller i kombination med anden behandling til co-infektion af HBV. Behandlingen med bulevirtid bør fortsætte, så længe patienten har klinisk gavn af behandlingen. Ved vedvarende tab af HDV RNA kan behandlingen med bulevirtid forsøges afbrudt.

Nuværende behandling i Danmark

Den eneste virksomme tilgængelige behandling mod HDV er pegyleret interferon alfa-2a, som anvendes uden indikation til HDV (off-label). Behandling med pegyleret interferon alfa-2a kan medføre, at ca. 25 % af patienterne opnår langvarigt tab af HDV-RNA, og at færre patienter udvikler alvorlig leversygdom. Ca. halvdelen af patienterne behandlet med pegyleret interferon oplever dog senere tilbagefald. Desuden medfører pegyleret interferon alfa-2a nogle alvorlige bivirkninger, hvilket betyder at en del patienter ikke kan behandles med dette.

Der findes ingen andre standardbehandlinger for patienter, der har oplevet tilbagefald eller ikke kan tåle behandling med pegyleret interferon alfa-2a.



Effekt og sikkerhed

Medicinerådets vurdering er baseret på en direkte sammenligning af bulevirtid og ingen HDV-behandling på baggrund af MYR301. MYR301 er et ublindt studie randomiseret klinisk studie, hvor patienterne først blev behandlet i 48 uger med enten bulevirtid eller ingen behandling til HDV. Derefter startede patienterne uden behandling på bulevirtid, hvorved alle blev behandlet indtil uge 144. Efter uge 144 stoppede alle med behandling, men patienterne blev stadig fulgt indtil uge 240. Studiet viste, at 12 % af patienterne behandlet med bulevirtid i 48 uger opnåede tab af HDV-RNA, hvorimod ingen patienter uden behandling for HDV opnåede dette (statistisk signifikant forskel). Ved fortsat behandling med bulevirtid steg andelen, der opnåede tab af HDV-RNA til ca. 30 %. Dette er et vigtigt klinisk mål, fordi tab af HDV-RNA hænger sammen med væsentlig lavere risiko for progression af leversygdom. Efter behandlingsophør sås en stigning af HDV-RNA hos ca. 1/3 af disse patienter. Behandlingerne blev yderligere sammenlignet ved kombineret respons, som var et mål for reduktion (men ikke tab) af HDV-RNA samtidig med nedsat leverinflammation bestemt ved måling af et leverenzym (ALAT). Efter 48 uger havde ca. 45 % af patienterne behandlet med bulevirtid opnået dette over for 2 % af patienterne uden behandling (statistisk signifikant forskel). Ved fortsat behandling steg andelen med kombineret respons til ca. 57 %, mens andelen faldt igen efter behandlingsophør.

Der var ingen dokumenteret forskel mellem bulevirtid og ingen behandling for udvikling af fibrose i leveren eller for andelen der oplevede kliniske tegn på forværret leversygdom. Dette kan dog skyldes den korte kontrollerede behandlingsperiode, da begge dele ofte tager længere tid om at udvikle sig. Der var heller ingen statistisk signifikant forskel i helbredsrelateret livskvalitet mellem bulevirtid og ingen behandling, men data for både EQ5D3L og *'The Hepatitis Quality of Life Questionnaire'* viste en tendens mod forbedring med bulevirtid.

Meget få patienter oplevede alvorlige uønskede hændelser ved behandling med bulevirtid, og ingen patienter måtte ophøre med behandling før tid grundet uønskede hændelser. De oftest forekommende uønskede hændelser, som forekom i lavere grad i kontrolarmen var hovedpine (18 %), hudkløe (12 %) og eosinifili (10 %).

Der er flere væsentlige kilder til usikkerhed i vurderingen af effekt og sikkerhed af bulevirtid. Det kliniske studie var ublindt, hvilket medfører en høj risiko for systematisk skævhed (risiko for bias) for rapporteringen af helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed samt for udvælgelsen af patienter til leverbiopsi efter 48 uger. Desuden var den kontrollerede studieperiode kort (48 uger), hvorved det ikke var muligt at opnå kontrollerede data for bulevirtid for effekten, der tager længere tid om at udvikle sig.



Omkostningseffektivitet

Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse baseret på en Markov model i kombination med et beslutningstræ, som har til formål at estimere omkostningseffektiviteten af bulevirtid sammenlignet med bedste understøttende behandling (BSC) til behandling af kronisk HDV virusinfektion.

Datagrundlaget for behandlings- og sygdomsforløbet udgøres primært af ekstern litteratur, mens MYR301-studiet primært anvendes til at bestemme andelen af respondenter og ikke-respondenter i hver behandlingsarm, samt behandlingsophør for bulevirtid. Herudover anvendes ekstern litteratur til at modellere de respektive behandlings- og sygdomsforløb for hhv. respondenter og ikke-respondenter.

MYR301-studiet anvendes til bestemmelse af HRQoL i fem initiale fibrosestadier (F0-F4), mens ekstern litteratur anvendes for HRQoL ved svær leversygdom. HRQoL antages i fibrosestadierne at afhænge af respons. Ved svær leversygdom afhænger HRQoL alene af sværhedsgraden.

Medicinrådet vurderer, at der er væsentlig usikkerhed vedrørende, hvor mange patienter, der antages at respondere i den sundhedsøkonomiske analyse. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse præsenteres derfor som to lige plausible scenarier:

- Scenarie 1: Respons defineres ud fra kombineret respons, dvs. reduktion af HDV-RNA på minimum $2\log_{10}$ IU/ml ift. baseline-niveau eller ikke-quantificerbart niveau af HDV-RNA og normaliseringen af ALT-niveauet.
- Scenarie 2: Respons defineres ud fra ikke-quantificerbart niveau af HDV-RNA, hvor patienter ikke behøver have normalisering af ALT-niveauet (Medicinrådet forventer dog, at langt størstedelen af disse patienter ligeledes har normalisering af ALT-niveau).

De to scenarier adskiller sig ved, om patienter med reduktion af HDV-RNA på minimum $2\log_{10}$ IU/ml ift. baseline niveau tilskrives et sygdomsforløb som respondenter eller som ikke respondenter. I scenarie 1 anses disse patienter som værende respondenter og i scenarie 2 som ikke-respondenter. Derved er der en højere andel patienter, der responderer på behandling i scenarie 1, og derfor tilskrives en højere andel af patienterne et bedre sygdomsforløb i scenarie 1 end i scenarie 2.

Resultatet af Medicinrådets scenarie 1, hvor kombineret respons anvendes, viser, at de inkrementelle omkostninger mellem bulevirtid og BSC er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 3,7 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

I Medicinrådets scenarie 2, hvor ikke-quantificerbart HDV-RNA niveau anvendes til definition af respons, er de inkrementelle omkostninger mellem bulevirtid og BSC ca. [REDACTED] mio. DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 1,8 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel B.



Resultaterne af begge scenarier er behæftet med væsentlige strukturelle usikkerheder. Der er særlig væsentlig usikkerhed forbundet med sandsynlighed for fibroseforværring blandt ikke-respondenter (+ca. [redacted] DKK/QALY ved 5%-pointfald i årlig rate) og mortalitet ved cirrose (+ca. [redacted] DKK/QALY ved + 6%-point fald i årlig rate).

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets scenarie 1, hvor kombineret respons afgør om patienterne er respondenter eller ikke-respondenter, diskonterede tal

	Bulevrtid	BSC	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	320.136	[redacted]
Totale leveår	14,01	10,08	3,92
Totale QALY	12,09	8,42	3,66

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 1.104.645 DKK
	Beregnet med SAIP: [redacted] DKK
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 1.182.550 DKK
	Beregnet med SAIP: [redacted] DKK

Tabel B. Resultatet af Medicinrådets scenarie 2, hvor ikke-quantificerbar HDV-RNA afgør om patienterne er respondenter eller ikke-respondenter, diskonterede tal

	Bulevrtid	BSC	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	322.189	[redacted]
Totale leveår	11,83	9,95	1,88
Totale QALY	10,05	8,29	1,76

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 1.165.518 DKK
	Beregnet med SAIP: [redacted] DKK
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 1.248.110 DKK
	Beregnet med SAIP: [redacted] DKK

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af bulevrtid vil resultere i regionale budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5 i scenarie 1, hvis kombineret respons anvendes til at afgøre om patienterne er respondenter.



I scenarie 2, hvor ikke-kvantificerbar HDV-RNA anvendes til at afgøre om patienterne er respondenter, estimerer Medicinrådet, at anvendelse af bulevirtid vil resultere i regionale budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	14
1.1	Om vurderingen	14
1.2	Kronisk hepatitis D	14
1.3	Bulevritid	15
1.4	Nuværende behandling	16
2.	Sundhedsøkonomisk model	16
2.1	Analysetype	16
2.2	Grundantagelser	17
2.3	Datagrundlag for patientbevægelser	17
2.4	Modeltype og modelstruktur	18
3.	Effekt og sikkerhed	20
3.1	Litteratursøgning	20
3.2	Kliniske studier	21
3.2.1	MYR301	22
3.3	Population, intervention, komparator og effektmål	23
3.3.1	Population	24
3.3.2	Intervention	28
3.3.3	Komparator	29
3.3.4	Effektmål	29
3.4	Sammenligning af effekt	32
3.4.1	Analysemetode	32
3.4.2	Oversigt over effektestimater	32
3.4.3	HBsAg tab med eller uden serokonvertering	33
3.4.4	Ikke-kvantificerbart niveau af HDV-RNA	34
3.4.5	Kombineret respons	36
3.4.6	Antal og andel der oplever lever-relateret klinisk event	37
3.4.7	Ændring i leverfibrose målt ved biosi og ved leverens stivhedsgrad	37
3.5	Sammenligning af sikkerhed	40
3.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	41
4.	Fremskrivning af patientbevægelser	42
4.1	Beslutningstræet: Afgørelse om patienterne er respondenter eller ikke-respondenter	43
4.2	Fremskrivning ved brug af transitionssandsynligheder	47
4.2.1	Ikke-respondenter	47
4.2.1.1	Datagrundlag ikke-respondenter	47
4.2.1.2	Beregninger ikke-respondenter	49
4.2.2	Respondenter	53
4.2.2.1	Datagrundlag respondenter	53
4.2.2.2	Beregninger respondenter	55



4.3	Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser	59
5.	Helbredsrelateret livskvalitet.....	62
5.1	Inkluderede instrumenter for HRQoL	62
5.1.1	EQ-5D-3L (MYR301-studiet).....	63
5.1.1.1	Instrument og studiedesign	63
5.1.1.2	Dataindsamling	63
5.1.1.3	Resultater	65
5.1.2	EQ-5D-3L (Kaushik et al. (2024)	66
5.1.2.1	Instrument og studiedesign	66
5.1.2.2	Dataindsamling	66
5.1.2.3	Resultater	67
5.1.3	Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet.....	67
5.2	Nytteværdier.....	68
5.2.1	Grundlag for beregning af nytteværdier.....	68
5.2.1	Tendenser i missing for besvarelsene, som indgår i estimeringen af nytteværdierne fra MYR301	69
5.2.2	Beregning af nytteværdier	70
5.2.3	Resultater for nytteværdier	71
5.2.4	Medicinrådets vurdering af nytteværdier	72
6.	Omkostninger.....	73
6.1	Lægemiddelomkostninger	73
6.2	Hospitalsomkostninger	73
6.2.1	Administrationsomkostninger	73
6.2.2	Sygdomshåndtering	74
6.2.3	Uønskede hændelser	76
6.3	Patientomkostninger	76
7.	Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse	77
8.	Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse	78
8.1	Resultat af Medicinrådets analyse.....	78
8.1.1	Resultaterne af scenarie 1, hvor kombineret respons anvendes til at bestemme andelen af hhv. respondenter og ikke-respondenter i modellen.	78
8.1.2	Resultaterne af scenarie 2, hvor ikke-kvantificerbar HDV-RNA anvendes til at bestemme andelen af hhv. respondenter og ikke-respondenter i modellen.	79
8.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	80
8.3	Supplerende analyse.....	84
9.	Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse	85
10.	Budgetkonsekvenser.....	86



10.1	Estimat af patientantal og patientoptag.....	86
10.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	87
11.	Referencer.....	89
12.	Sammensætning af fagudvalg	93
13.	Versionslog.....	94



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbare til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 93.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
ALAT:	Alanin aminotransferase
BSC:	<i>Best supportive care</i>
CI:	<i>Confidence interval</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
FSS:	<i>Fatigue severity score</i>
HBsAg:	<i>Hepatitis B surface antigen</i>
HBV:	Hepatitis B-virus
HCC	Hepatocellulært carcinom
HDV:	Hepatitis delta-virus
HDV-RNA:	Hepatitis delta-virus ribonukleinsyre
HQLQ:	<i>The Hepatitis Quality of Life Questionnaire</i>
HR:	Hazard ratio
HRQoL:	Helbredsrelateret livskvalitet
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
NTCP:	Natrium-taurocholate co-transport polypeptid
OR:	Odds ratio
PCR:	<i>Polymerase chain reaction</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per protocol</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår



- RCT:** Randomiseret kontrolleret studie (*Randomised Controlled Trial*)
- RR:** Relativ risiko
- SAIP:** Sygehusapotekernes indkøbspris
- SMD:** *Standardized Mean Difference*



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet bulevirtid til behandling af patienter med kronisk hepatitis D.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Gilead Sciences Ireland UC.

Gilead fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 31. juli 2020 (betinget markedsføringstilladelse). Den betingede markedsføringstilladelse blev omgjort til en standard markedsføringstilladelse den 18. juli 2023. Den fulde indikation for bulevirtid er behandling af kronisk hepatitis delta-virus (HDV) infektion i plasma (eller serum) i HDV-RNA-positive voksne og børn fra 3 år, der vejer minimum 10 kg, med kompenseret leversygdom. Denne vurdering omhandler en subpopulation, da virksamheden har valgt kun at søge om anbefaling til patienter med kronisk hepatitis D med fibroestadie F2-F3, som ikke kan behandles med pegyleret interferon alfa samt patienter med cirrose.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende leverbetændelse og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Kronisk hepatitis D

Hepatitis D virus (HDV) er en RNA virus, som er afhængig af co-infektion med hepatitis B virus (HBV) for at trænge ind i hepatocytter og opnå viral replikation [1]. HDV kan enten opstå som en co-infektion med HBV hos ikke-tidligere inficerede personer eller som en superinfektion hos personer med kronisk HBV infektion, hvor særligt superinfektion har potentialet til at udvikle sig til kronisk HDV infektion [2]. HDV inficerer og repliceres kun i hepatocytter, da de er afhængige af transport via natrium-taurocholate co-transport polypeptid (NTCP) for endocytose.

Kronisk HDV infektion medfører typisk et mere accelereret sygdomsforløb end for patienter, der alene har kronisk HBV infektion hvilket kommer til udtryk i mere aggressiv udvikling af leverfibrose og cirrose [3]. Levercirrose medfører en øget risiko for udvikling af leverkræft (hepatocellulært carcinom, HCC) (5-års rate estimeret mellem ca. 11 % [4] og 20 % [5] ved HDV-induceret cirrose) og dekompenaseret cirrose karakteriseret ved hepatisk encefalopati, ascites eller øvre gastrointestinal blødning (mellem ca. 3 % pr. år [6] og 10 % pr. år [4]). Median overlevelsen efter udvikling af dekompenaseret cirrose er typisk 2-3 år [7]. De samlede 5- og 10-års rater for overlevelse uden udvikling af dekompenaseret cirrose eller HCC er opgjort til hhv. 96,8% og 81,9% for patienter med kronisk HDV uden cirrose og 83,9% og 59,4% med cirrose [8]. Dekompenaseret cirrose kan til en vis grad re-kompensere, f.eks ved behandling af portal hypertension eller optimering af eventuelt co-morbiditet, men for nogle patienter kræves levertransplantation.



Prævalensen af HDV infektion i Danmark er estimeret til ca. 4 pr. 100.000, hvilket svarer til ca. 240 patienter [9]. Incidensen kendes ikke, men baseret på samme kilde estimeres en co-infektionsrate på 3,1 %, hvorved incidensen antages at være ca. 4 patienter pr. år baseret på en HBV incidens på 132 i Danmark i 2024 [10]. Baseret på data fra InfCareHepatitis-databasen i Sverige estimeres ca. [redacted] af patienterne at have fibrose stadie 2 eller højere ved diagnose, men ikke alle vil gå til regelmæssig kontrol, og en del vil ikke have været i tidligere behandling med interferon. Medicinrådets antagelser om endeligt patientantal er opsummeret i Tabel 1-1.

Tabel 1-1. Forventet antal patienter og patientoptag ved implementering af interventionen

År	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Forventet antal patienter	35	36	37	38	39
Patientoptag	50 %	75 %	100 %	100 %	100 %

1.3 Buleviritid

Buleviritid (Hepcludex) er et peptid, der binder til NTCP på cellemembranen af hepatocytter, hvorved endocytose af HBV og HDV blokeres [11]. Buleviritid kan derfor reducere det virale load ved at modvirke, at HBV og HDV propagerer og inficerer nye hepatocytter. Buleviritid fik betinget markedsføringstilladelse i EU den 31. juli 2020, og den 18. juli 2023 blev dette konverteret til en standard markedsføringstilladelse.

Buleviritid er formuleret som et pulver til injektion i engangsbeholder. Efter opløsning administreres lægemidlet som en subkutan injektion. Den anbefalede dosis af buleviritid er 2 mg/dag for voksne, hvilket svarer til dosis i studiearm-B i MYR301. For børn, er den anbefalede dosis vægtbaseret i intervaller: 10 til < 25 kg: 1 mg/dag; 25 til < 35 kg: 1,5 mg/dag og ≥ 35 kg: 2 mg/dag [12]. Den anbefalede dosis hos børn er ikke testet i et klinisk studie, men er baseret på farmakokinetisk modellering [13].

Buleviritid kan gives enten som monoterapi eller i kombination med nukleosidanaloger til behandling af HBV-co-infektion. Ifølge EMAs produktresume bør behandling med buleviritid fortsætte, så længe patienten har klinisk gavn af behandlingen.

Produktresumeeet specificerer yderligere, at behandlingsophør bør overvejes, hvis patienten opnår 'Hepatitis surface antigen' (HBsAg)-tab med serokonvertering til anti HBV-antistoffer (funktionelt kureret), eller hvis patienten oplever tab af viralt respons (øget HDV-RNA efter at have oplevet en reduktion på minimum $2\log_{10}$ IU/ml) eller biokemisk respons (øget alanin-aminotransferase (ALAT) niveau efter at have opnået normalisering).



1.4 Nuværende behandling

Behandling af patienter med kronisk HDV påbegyndes, hvis en leverbiopsi viser inflammationsgrad \geq A2 og/eller fibrosestadiet \geq 2 [14]. Det optimale behandlingsmål er at opnå funktionel kur, hvilket er defineret som ikke-detekterbart niveau af HBsAg i serum samt serokonvertering (påvist anti-HBV antistoffer i serum). Sekundære behandlingsmål er at opnå ikke-detekterbart niveau af HDV-RNA samt normalisering af ALAT (biokemisk respons), som er en biomarkør for leverinflammation.

Nukleosidanaloger til behandling af HBV har ingen effekt på HDV-replikation. Nukleosidanalogerne anvendes alligevel til størstedelen af patienterne for at behandle den tilstedeværende HBV-infektion. Den eneste virksomme behandling mod HDV er pegyleret interferon alfa-2a. Pegyleret interferon alfa-2a har EMA-indikation til behandling af HBV og HCV og anvendes off-label til behandling af HDV i både fælles europæiske [1] og amerikanske kliniske retningslinjer [15]. Behandling med pegyleret interferon alfa-2a medfører respons målt ved ikke-detekterbart niveau af HDV-RNA hos ca. 25 % af patienterne og en lille andel opnår funktionel kurering [16]. Behandlingen medfører, at andelen, der oplever dekomensation, HCC eller leverrelateret dødelighed reduceres fra ca. 8 % til ca. 3 % pr. år [17]. Ca. halvdelen af patienterne behandlet med pegyleret interferon oplever dog senere relaps på trods af initialt viralt respons [18]. Desuden betyder bivirkningsprofilen, at en væsentlig andel af patienter ikke kan behandles med pegyleret interferon alfa-2a. Bulevirtid angives som en mulighed i den danske kliniske retningslinje for patienter med cirrose, hvor pegyleret interferon alfa-2a har været uden effekt, eller ikke kan anvendes [14], men dette er ikke tidligere vurderet af Medicinrådet.

Der findes ingen andre nuværende standardbehandlinger for patienter, der har oplevet relaps efter eller ikke tåler behandling med pegyleret interferon alfa-2a [14]. Derfor udgøres den nuværende behandling for denne patientgruppe udelukkende af eventuel nukleosidanaloger for HBV-co-infektion i kombination med 'best supportive care' (BSC).

2. Sundhedsøkonomisk model

2.1 Analysetype

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse, som estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med bulevirtid sammenlignet med bedst understøttende behandling (BSC).

Medicinrådets vurdering og valg af analysetype

Medicinrådet anvender ansøgers valg af analysetype.



2.2 Grundantagelser

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes et begrænset samfundsperspektiv. Den gennemsnitlige alder for patienterne ved opstart af behandling er ca. 36 år, og den anvendte tidshorizont i den sundhedsøkonomiske analyse er ca. 64 år. Ansøger anvender en cykluslængde på 24 uger, og der anvendes halvcyklus-korrektion. Ansøger har anvendt årlig diskontering på 3,5 %, som tilskrives løbende i 24-ugers cyklusser.

Ansøger har anvendt aldersjustering af nytteværdier (se afsnit 5.2) og justering for baggrundsdødelighed i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.

Medicinrådets vurdering af grundantagelser

Medicinrådet anvender ansøgers grundantagelser.

Medicinrådet ændrer diskonteringsmetoden, så resultaterne først diskonteres efter år 1 og har samme diskonteringsrate indenfor samme år jf. Medicinrådets metodevejledning.

2.3 Datagrundlag for patientbevægelser

Datagrundlaget for behandlings- og sygdomsforløbet udgøres primært af ekstern litteratur, mens MYR301-studiet (se afsnit 3.4) udelukkende anvendes til at bestemme andelen af respondenter og ikke-respondenter i hver behandlingsarm, samt behandlingsophør for bulevirtid. Den eksterne litteratur anvendes til at modellere de respektive sygdomsforløb for hhv. respondenter og ikke-respondenter. Datagrundlaget for patientbevægelserne er yderligere beskrevet i afsnit 4.

Ansøger har ansøgt til patienter, som har et fibrosestadie på F2-F4 målt ud fra METAVIR-stadieinddelingen. Patienterne skal desuden enten have afprøvet eller være uegnede til interferon-behandling eller have udviklet cirrose.

Medicinrådets vurdering af datagrundlag

Datagrundlaget vurderes at være behæftet med væsentlig usikkerhed, grundet ekstensiv brug af eksterne kilder til at modellere sygdomsforløbene for hhv. respondenter og ikke-respondenter. Medicinrådet anerkender dog, at data fra MYR301 ikke kan stå alene i den sundhedsøkonomiske analyse, da MYR301 ikke har tilstrækkelig opfølgningstid til at kunne opnå robuste estimater for udviklingen af svær leversygdom. Medicinrådet vurderer derfor samlet set, at det anvendte data kan danne grundlag for den sundhedsøkonomiske analyse.

Medicinrådet foretager en supplerende analyse, hvor omkostningseffektiviteten af at tilbyde bulevirtid udelukkende til patienter med cirrose estimeres. Disse patienter forventes at have størst gavn af behandling med bulevirtid i dansk klinisk praksis, da det er fra dette helbredsstadie næsten alt leverrelateret morbiditet og mortalitet ses. I den supplerende analyse ændres den gennemsnitlige alder ved indgang i modellen til 46 år.

Medicinrådet bemærker, at ansøger har ansøgt til en population af patienter, som enten ikke tåler eller har afprøvet interferon-behandling. Medicinrådet vurderer, at disse patienter sandsynligvis vil have et anderledes sygdomsforløb end den generelle HDV-



patient. Dette svækker overførbareheden og bidrager med yderligere usikkerhed ift. datagrundlag.

2.4 Modeltype og modelstruktur

Den sundhedsøkonomiske model er et beslutningstræ, der definerer responsandele, kombineret med en Markov-model med 10 gensidigt udelukkende helbredsstadier:

- F0-F4: Fem helbredsstadier, som referer til patienternes fibrosestadie baseret på METAVIR-stadieinddelingen
- DCC: Dekompenseret cirrose
- HCC: hepatocellulært karcinom
- LT: Levertransplantation
- PLT: Post levertransplantation
- Død

Patienterne starter enten i stadiene F2, F3 eller F4 (hhv. [redacted] og [redacted]) baseret på fordelingen fra INFcure fra Sverige). I hvert stadium vil en andel af patienterne respondere på behandling og en andel vil være ikke-responder. Denne andel er afhængig af om patienterne har fået buevirdid behandling eller BSC og er baseret på MYR301-studiet.

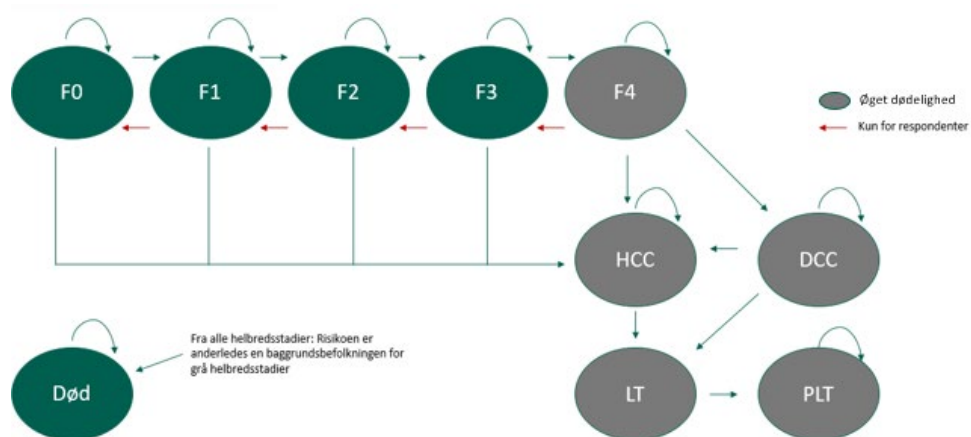
Ikke-responder vil enten forblive i samme sygdomsstadie, opleve sygdomsforværring eller død. Responder kan ligesom ikke-responder forblive i samme helbredsstadie, opleve forværring af sygdommen eller død, men responder kan ligeledes opleve fibrose regression.

Når patienterne ikke længere er i de initiale fibrosestadier (F0-F4) og overgår til stadiene for svær leversygdom, dvs. enten DCC eller HCC, afhænger patientbevægelserne ikke længere af, om patienterne var responder eller ikke-responder. Ansøger antager ligeledes, at patienter ophører evt. behandling med buevirdid ved overgang til DCC/HCC.

Fra DCC-stadiet kan patienterne bevæge sig til HCC-stadiet, mens både patienter i DCC og HCC-stadierne kan få foretaget en levertransplantation (LT). Efter patienterne har fået foretaget levertransplantation bevæger de sig til post-levertransplantationsstadiet (PLT), som er forbundet med en lavere dødelighed og højere livskvalitet sammenlignet med DCC- og HCC-stadiet. Patienter, som når PLT-stadiet, bliver i stadiet indtil de dør.

Alle patienter i stadiene F4, HCC, DCC, LT og PLT får tilskrevet en overdødelighed ift. baggrundsbefolkningen.

Modelstrukturen for den sundhedsøkonomiske model er vist i Figur 2-1.



Figur 2-1. Overblik over den sundhedsøkonomiske model

Responsandele og transitionssandsynligheder mellem stadierne beskrives i afsnit 4. Markov-traces, gennemsnitlig varighed i de enkelte helbredsstadier samt beskrivelser af den samlede validitet af patientbevægelserne fremgår af afsnit 4.3.

Medicinerådets vurdering af modeltype og modelstruktur

Medicinerådet anvender ansøgers model, men bemærker følgende:

- I modellen antager ansøger, at patienter stopper med behandling af bulevirtid, hvis de overgår til HCC- eller DCC-stadiet. Medicinerådet vurderer, at det er usikkert, hvorvidt patienter i dansk klinisk praksis vil stoppe behandling med bulevirtid, hvis patienten får DCC/HCC. Nogle patienter vil stadig have gavn af behandlingen, hvis sygdomsforværringen ikke skyldes ophør af respons. Patienterne opholder sig dog kun kort tid i disse helbredsstadier, hvorved usikkerheden har mindre betydning.
- Medicinerådet vurderer, at opdelingen af patienterne i fibrosestadierne F0-F3 ikke er meningsfuld i dansk klinisk praksis, da opdelingen er vanskelig uden at få foretaget en biopsi. Der skelnes i højere grad mellem, hvorvidt patienterne har cirrose eller ej (F0-F3 eller F4). Der er dog ikke store forskelle i nytteværdierne for helbredsstadierne, omkostningerne forbundet med hvert stadie og mortalitetsraterne for stadierne, hvorfor dette ikke forventes at påvirke resultaterne betydeligt.
- Medicinerådet vurderer, at der også vil være ikke-responder, som vil opleve fibroseregression. Fibroseregression kan skyldes andre faktorer end respons på behandling f.eks. ændring i alkoholforbrug eller behandling af metabolisk syndrom. Dette er yderligere understøttet af effektestimaterne for MYR301-studiet, hvor både patienter i bulevirtid- og BSC-armen oplevede fibroseregression (se afsnit 3.4.7). Dette vurderer Medicinerådet bidrager med væsentlig usikkerhed til vurderingen.



3. Effekt og sikkerhed

3.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning for at afdække kliniske studier, der undersøger effekt og sikkerhed af bulevirtid eller BSC til behandling af kronisk HDV infektion. Ansøger identificerede ét klinisk studie (MYR301), som muliggør en direkte sammenligning af bulevirtid med BSC for 48 ugers behandling. MYR301 samt tilhørende datakilder herfra er opsummeret i Tabel 3-1. Medicinrådet anvender desuden data fra real-world studier af behandling med 2 mg bulevirtid til at supplere vurderingerne af klinisk effekt. Disse studier er opsummeret i [19].



3.2 Kliniske studier

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studie:

Tabel 3-1. Oversigt over kliniske studier og datakilder anvendt i Medicinrådets vurdering af effekt og sikkerhed af bulevirtid over for 'best supportive care'

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål og opfølgningstid	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
MYR301 [NCT03852719] Referencer: [20,21] og virksomhedens kliniske studierapport	Voksne patienter med eller uden cirrose og med kronisk HDV defineret som positiv serumanti-HDV antistof test eller positiv PCR for serum/plasma HDV RNA i minimum 6 måneder forud for screening. Patienter skulle have forhøjet plasmakoncentration for ALT.	Bulevirtid 2 mg/dag eller 10 mg/dag i 144 uger	Ingen aktiv behandling i 48 uger. Herefter bulevirtid 10 mg/dag i 96 uger	Primært effektmål: Kombineret respons efter 48 uger. Få at opnå kombineret respons skulle følgende være opfyldt: 1. Ikke-quantificerbart niveau af HDV-RNA eller reduktion på minimum 2log ₁₀ IU/ml ift. niveau ved baseline, samt 2. Normalisering af plasmakoncentration af alanin-aminotransferase (ALT) Sekundære effektmål: Ikke-detekterbart niveau af HDV-RNA efter 48 uger Normalisering af ALT plasmakoncentration efter 48 uger Ikke-quantificerbart niveau af HDV-RNA 24 uger efter planlagt behandlingsophør (vedligeholdte viralt respons) Ikke-quantificerbart niveau af HDV-RNA 48 uger efter planlagt behandlingsophør (vedligeholdte viralt respons) Ændring fra baseline i leverens stivhedsgrad målt ved elastografi efter 48, 96, 144, 192 og 240 uger	Kombineret respons og andel der opnår ikke-quantificerbart niveau af HDV-RNA anvendes til at estimere andelen af respondere i analysen. Andelen der opnår vedligeholdt ikke-quantificerbart niveau af HDV-RNA anvendes til at estimere funktionel kurering i analysen



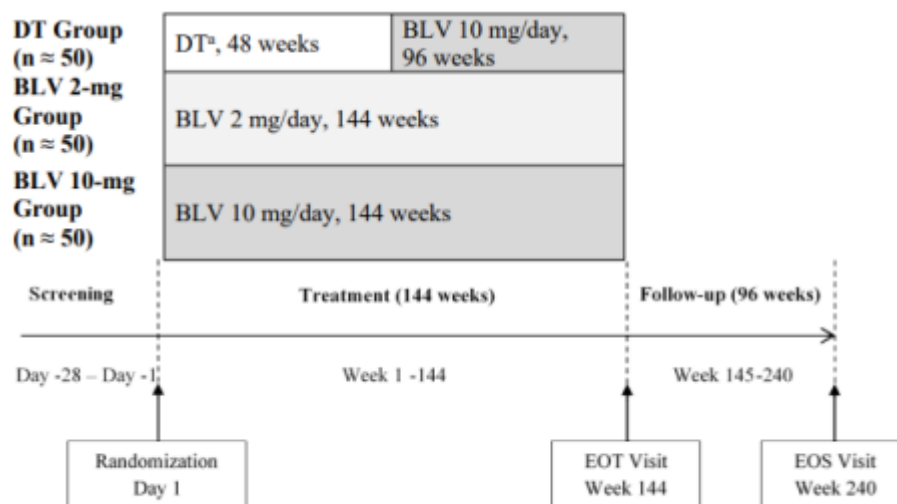
3.2.1 MYR301

MYR301 er et open-label, multicenter fase III-RCT, der undersøger effekt og sikkerhed ved forskellige doser bulevirtid, initialt over for ingen aktiv behandling, og senere over for forsinket igangsat bulevirtid-behandling. Patienterne blev randomiseret 1:1:1 til tre arme. Arm-A modtog ingen aktiv behandling i de første 48 uger, hvorefter patienterne overgik til bulevirtid 10 mg/dag i 96 uger. De to andre studiearme modtog bulevirtid i 144 uger hhv. 2 mg/dag (arm-B) og 10 mg/dag (arm-C). Alle patienter ophørte behandling efter 144 uger, hvorefter de blev fulgt systematisk i 96 uger (se Figur 3-1).

Studiet inkluderede voksne (18-65 år) med kronisk HDV defineret i studiet som positiv serum anti-HDV antistoffer eller positiv PCR-prøve for serum/plasma HDV RNA minimum 6 måneder forud for screening og positiv PCR-prøve ved screening. Patienterne skulle have forhøjet niveau af alanin-aminotransferase (ALAT), men maksimalt 10 x øvre grænse for normal-området. Patienter måtte gerne have co-infektion med HIV eller HCV, hvis disse var velbehandlet ved screening. De væsentligste eksklusionskriterier var:

- Leverinsufficiens defineret som 'Child-Pugh hepatic insufficiency score' over 7 points
- Dekompenseret cirrose (nuværende eller inden for de seneste to år)
- Andre kendte primære eller sekundære årsager til leversygdom andet end HBV
- Behandling med interferoner inden for 6 måneder forud for screening

150 patienter blev randomiseret fordelt som 51 patienter i arm-A, 49 patienter i arm-B og 50 patienter i arm C. Randomiseringen var stratificeret for hvorvidt patienterne havde kompenseret cirrose ved screening eller ej.



Figur 3-1. Schematisk oversigt over studiedesignet af MYR301 [20]



Arm C i studiet (bulevirtid 10mg/dag) indgår ikke som anbefalet dosis i produktresumeeet for bulevirtid, da EMA vurderede at der ikke var forskel i effekt mellem 2 mg og 10 mg [21]. Derfor er det kun data fra studiearmene A og B, der indgår i denne vurdering.

Patienter måtte fortsætte anti-HBV behandling med nukleosid-analoger, hvis denne var påbegyndt ved screening. Desuden måtte patienter påbegynde behandling med nukleosid-analoger under studiet, hvis HBV-DNA steg eller relaterede følgesygdomme forværredes.

Studiets primære effektmål samt størstedelen af de sekundære effektmål blev opgjort efter 48 ugers behandling, hvor arm-A fungerede som en kontrolarm uden anden aktiv behandling end eventuel HBV-behandling. Alle definerede effektmål blev dog efterfølgende målt i uge 96, 144, 192 og 240, dog uden kontrolarm efter uge 48 og uden aktiv behandling i interventionsarmene efter uge 144. Alle primære og sekundære effektmål er opgjort i Tabel 3-1. Studiet indeholdt desuden en række eksplorative effektmål, hvoraf særligt følgende har relevans for vurderingen:

- Ændring i fibrosegrad ved leverbiopsi
- Andel der oplever lever-relateret klinisk event ved alle post-baseline undersøgelser (udvikling af cirrose, udvikling eller forværring af gulsot, koagulopati, ascites, hepatisk encefalopati, blødende varicer i spiserøret, leverkræft, levertransplantation, lever-relateret indlæggelse (antal indlæggelser og varighed af hver indlæggelse), lever-relateret død)
- Ændring i helbredsrelateret livskvalitet bestemt ved EQ-5D-3L, Fatigue Severity scale (FSS) og The Hepatitis Quality of Life Questionnaire (HQLQ)
- Ikke-kvantificerbart niveau af HDV-RNA ved alle post-baseline målinger
- HBsAg tab med eller uden serokonvertering (tilstedeværelse af anti-HBV antistof) ved alle post-baseline målinger.

3.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 3-2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med kronisk HDV og fibrose stadie II-IV (cirrose)	Overordnet set er populationen relevant for dansk klinisk praksis.	Patienter med kronisk HDV og fibrose stadie II-III, der tidligere har modtaget Peg-inf, eller hvor Peg-Inf er kontraindiceret, samt patienter med cirrose Medicinrådet udfører desuden en analyse, hvor alle patienter har cirrose ved baseline



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Intervention	Bulevirtid 2 mg/dag	Intervention og dosering er relevant for dansk klinisk praksis. Det er dog uklart, hvornår behandling bør ophøre efter respons	Samme som i klinisk vurdering. Stopregel i den sundhedsøkonomiske analyse er modificeret for at tilsvare praksis i det kliniske studie
Komparator	Best supportive care	Relevant komparator ift. nuværende standardpraksis	Samme som i klinisk vurdering
Effektmål	<ul style="list-style-type: none">• Effektmål til vurdering af antiviral effekt:• HBsAg tab• Ikke-quantificerbart HDV-RNA• Kombineret respons• Effektmål til vurdering af afledt effekt på leveren:• Andel der oplever et leverrelateret event• Biopsi• Lever stivhedsgrad	HBsAg tab dokumenterer en funktionel kur og er derfor den optimalt opnåelige effekt. Det er dog ikke nødvendigt at opnå for at patienten kan have klinisk gavn af behandlingen. Ikke-quantificerbart HDV-RNA er associeret med bedre prognose og kan i nogle tilfælde indikere en kur, selvom dette er usikkert. Kombineret respons var det primære effektmål i MYR301, men den kliniske betydning af dette er uklart. Effekten på udviklingen af leverfibrose bedømmes både ved biopsi og måling af leverens stivhedsgrad. Biopsi er det bedste af disse mål, men er en invasiv procedure, som kun er foretaget hos nogle patienter og kun ved baseline og efter 48 uger.	Kombineret respons anvendes som mål for behandlingens effekt. Patienter der opnår kombineret respons antages at have en langsommere sygdomsforværring og at kunne opnå forbedring i fibrosegrad. Ikke kvantificerbart HDV-RNA bruges som indikation på kur, hvorved patienterne ophører med behandling efter 96 uger med kontinuerligt ikke-quantificerbart HDV-RNA Studiedata vedrørende leverfibrose anvendes ikke. Medicinrådet undersøger betydningen af at udskifte kombineret respons i modellen med data for ikke-quantificerbart HDV-RNA, da dette har en langt mere solid prognostisk betydning

3.3.1 Population

Baselinekarakteristika for de relevante studie-arme fra MYR301 er opsummeret i tabellen nedenfor.



	Best supportive care / delayed treatment (n = 51)	Bulevirtid 2 mg/dag (n = 49)
Alder (år), gennemsnit (standardafvigelse)	41 (7,5)	44 (9,0)
Køn (kvinde)	49,0 %	38,8 %
Race		
Asiat	21,6 %	16,3 %
Hvid	78,4 %	83,7 %
Body mass index		
Gennemsnit (kg/m²) (standardafvigelse)	25,26 (3,86)	24,40 (3,09)
< 30 kg/m²	90,2 %	98,0 %
Cirroze ved baseline	47,1 %	46,9 %
Child-Pugh score		
5	79,2 %	69,6 %
6	20,8 %	30,4 %
Genotype HDV-1	100 %	100 %
HBV-genotype		
Genotype-A	3,9 %	4 %
Genotype-D	86,3 %	95,9 %
Genotype-E	0 %	0 %
Ingen data	5,9 %	0 %
Ikke-klassificeret	3,9 %	0 %
HDV RNA (log₁₀ IU/mL), gennemsnit (standardafvigelse)	5,08 (1,358)	5,10 (1,194)
HBV DNA (log₁₀ IU/mL), gennemsnit (standardafvigelse)	0,89 (0,989)	1,31 (1,280)



	Best supportive care / delayed treatment (n = 51)	Bulevirtid 2 mg/dag (n = 49)
HBV DNA kategori		
< LLOQ target ikke detekteret	23,5 %	12,2 %
< LLOQ target detekteret	23,5 %	20,4 %
≥ LLOQ	52,9 %	67,3 %
HBeAg status (positiv)	7,8 %	8,2 %
HBsAg (log₁₀ IU/mL), gennemsnit (standardafvigelse)	3,68 (0,47)	3,67 (0,52)
Alanin-aminotransferase (U/L), gennemsnit (standardafvigelse)	102 (61,9)	108 (62,5)
Totalniveau af galdesalte (μmol/L), gennemsnit (standardafvigelse)	15,8 (11,9)	16,6 (14,1)
Creatinin clearance kategori		
≥ 60 til < 90 mL/min	19,6 %	18,4 %
≥ 90 mL/min	80,4 %	81,6 %
Leverens stivhedsgrad		
Gennemsnit (kPa), (standardafvigelse)	15,3 (8,95)	14,0 (8,19)
Andel < 12 kPa	51 %	49 %
Andel 12 kPa ≤ til ≥ 20 kPa	29,4 %	32,7 %
Andel > 20 kPa	19,6 %	18,4 %
Samtidig behandling med antivirale lægemidler mod HBV	64,7 %	65 %
Tidligere behandling med interferon	57 %	53 %



Populationen i den sundhedsøkonomiske model er baseret på patienter med fibrosegrad 2-3, som har fået tilbagefald efter tidligere behandling med pegyleret interferon alfa-2a eller som ikke kan tåle behandling med interferon, samt patienter, der allerede har udviklet kompenseret cirrose.

Medicinerådets vurdering af population

Medicinerådets vurdering af sammenlignelighed internt i MYR301

Populationen i MYR301 er overordnet set balanceret mellem de to studiearme, og der er tilstrækkelig information til at kunne foretage en reel sammenligning af armene. Der er enkelte mindre forskelle:

- Lidt ældre patienter i bulevirtid-armen (44 år over for 41 år)
- Lidt færre kvinder i bulevirtid-armen (39 % over for 49 %)
- Lidt flere med Child-Pugh score på 6 i bulevirtid-armen (30 % over for 20 %)
- Lidt højere HBV DNA baselineniveau i bulevirtid-armen (1,31 over for 0,89)

Medicinerådet vurderer, at disse forskelle sandsynligvis har minimal betydning, men en eventuel retningsbestemt bias vil trække i retningen af en konservativ vurdering af effekten, da patienterne behandlet med bulevirtid har en smule mere fremskreden sygdom (Child-Pugh score og højere HBV-DNA).

Medicinerådets vurdering af populationen i MYR301 ift. patienter i dansk klinisk praksis

Medicinerådet vurderer, at populationen i MYR301 overordnet set er anvendelig til at repræsentere patienter i dansk klinisk praksis. Patienter i klinisk praksis kan have flere komplicerende faktorer, såsom alkohol- og/eller stof-misbrug, og disse patienter kan være sværere at behandle grundet lavere compliance. Samtidig kan disse patienter få forværring af leversygdom grundet andre faktorer end HDV.

I den samlede population i MYR301 havde ca. 47 % cirrose ved baseline. Dette tal er dog usikkert, da cirrosen ikke er bekræftet ved biopsi i alle patienter. Medicinerådet vurderer, at forekomsten af cirrose overordnet set er lavere hos danske patienter med kronisk HDV, men i og med at bulevirtid vurderes til den subpopulation af patienterne, der enten har betydende fibrose og ikke har opnået respons ved pegyleret interferon alfa-2a eller har cirrose ved baseline, vurderer Medicinerådet at MYR301 populationen er repræsentativt for denne vurdering. Medicinerådet inkluderer desuden data fra subpopulationen med cirrose ved baseline (prædefineret subgruppe i MYR301) i den kliniske og sundhedsøkonomiske analyse for at belyse effekten hos denne gruppe af patienter med mere fremskreden sygdom.

Medicinerådets vurdering af populationen i MYR301 ift. populationen i den sundhedsøkonomiske analyse

Populationen i MYR301 svarer overordnet set til populationen i den sundhedsøkonomiske model. Det er dog kun ca. halvdelen af patienterne i MYR301, der tidligere har modtaget behandling med interferon, og det er uklart om de resterende



patienter kunne have været kandidater til dette. Medicinrådet vurderer, at dette ikke påvirker resultaterne af analysen

3.3.2 Intervention

Den anbefalede dosis af bulevirtid er 2 mg/dag for voksne, hvilket svarer til dosis i studiearm-B i MYR301.

For børn, er den anbefalede dosis vægtbaseret i intervaller: 10 til < 25 kg: 1 mg/dag; 25 til < 35 kg: 1,5 mg/dag og \geq 35 kg: 2 mg/dag [12].

Den anbefalede dosis hos børn er ikke testet i et klinisk studie, men er baseret på farmakokinetisk modellering [13].

Den sundhedsøkonomiske analyse tager ikke højde for dosis hos børn. I stedet antager ansøger, at alle modtager 2 mg/dag, og en dosisintensitet på [redacted] baseret på eksponeringsdata fra de 144 uger med aktiv behandling i MYR301. Der er ingen muligheder for dosisreduktion, hverken angivet i EMAs produktresumé i MYR301 eller i den sundhedsøkonomiske analyse.

Kriterierne for behandlingsophør er forskellige i henholdsvis produktresuméet, MYR301 og i den sundhedsøkonomiske analyse. De forskellige kriterier er samlet i Tabel 3-3.

Tabel 3-3. Oversigt over stopkriterier i EMAs produktresumé, det kliniske studie af bulevirtid (MYR301) og i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse

Kilde	Kriterier for behandlingsophør
EMAs produktresumé	Behandlingen fortsættes så længe den er forbundet med en gavnlig klinisk effekt. Behandlingsophør overvejes enten ved HBsAg serokonvertering eller ved ophør af virologisk og biokemisk respons (stigning i HDV-RNA og ALAT)
MYR301	Behandling ophører efter 144 uger eller ved intolerabel toksicitet
Den sundhedsøkonomiske analyse	Behandling ophører, hvis patienten ikke har opnået kombineret respons (primært effektmål i MYR301) senest ved uge 96, eller hvis en patient med respons opnår 96 uger i træk med ikke-quantificerbart niveau af HDV-RNA

Medicinrådets vurdering af intervention

Medicinrådet vurderer, at patienter bør fortsætte behandling med bulevirtid, så længe der er klinisk gavn jf. EMAs produktresumé. Medicinrådet vurderer dog at definitionen af klinisk gavn i produktresuméet kan være for snæver, hvilket kan føre til langtidsbehandling uden tilstrækkelig effekt, men også til overbehandling af patienter



med langtids suppression af HDV-RNA. Medicinrådet understreger, at der ikke er evidens til at definere klare stopkriterier. Derfor kan Medicinrådet kun vurdere den tilgang, der umiddelbart virker plausibel i klinisk praksis, men understreger at behandlingsophør altid bør baseres på en konkret vurdering af den enkelte patient. Medicinrådet vurderer, at en plausibel standardpraksis kan være:

Patienten vurderes løbende for viralt og biokemisk respons, og patienter der ikke opnår kombineret respons, som defineret i MYR301, efter senest 144 uger ophører med behandling. Dette bør dog vurderes individuelt

Patienter, der opnår vedvarende tab af HBsAg og ikke-quantificerbart HDV-RNA kan ophøre med behandling, da disse betragtes som kurerede (forventes meget sjældent).

Patienter, der ikke opnår tab af HBsAg, men opnår ikke-quantificerbart HDV-RNA i minimum 96 uger i træk under behandling ophører med behandling for at undgå potentiel overbehandling. Patienten kan genoptage behandling hvis HDV-RNA stiger igen efter behandlingsophør. Medicinrådet understreger at det er usikkert om ikke-quantificerbart niveau af HDV-RNA i 96 uger under behandling kan forventes at være blivende ved behandlingsophør.

Den sundhedsøkonomiske model tilpasses efter disse retningslinjer.

3.3.3 Komparator

Den nuværende behandling for den relevante patientgruppe består udelukkende af eventuel nukleosidanaloger for HBV-co-infektion i kombination med 'best supportive care' (BSC) (se afsnit 1.4). Samme komparator er anvendt i MYR301 i de første 48 uger (ingen aktiv behandling med tillæg af nukleosidanaloger mod HBV infektion, hvis nødvendigt) og i den sundhedsøkonomiske analyse.

Medicinrådets vurdering af komparator

Medicinrådet vurderer, at komparatoren i MYR301 afspejler dansk klinisk praksis, og at den relevante komparator ligeledes er anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse. Effekten af komparatorbehandlingen på længere sigt kan dog ikke udledes af MYR301, da alle patienter i komparatorarmen overgår til behandling med bulevirtid (10 mg/dag) efter 48 uger.

3.3.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data for alle definerede effektmål fra MYR301. De fleste effektmål i MYR301 havde et prædefineret opgørelsestidspunkt på 48 uger (afslutning af placebokontrolleret periode), men jf. studieprotokollerne blev de fleste af effektmålene systematisk opgjort efter 96, 144, 192 og 240 uger. Ansøger har indsendt data fra alle tilgængelige opgørelsestidspunkter.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Tabel 3-4 viser en oversigt over de effektmål, som Medicinrådet inkluderer i analysen af effekt. Medicinrådet inkluderer desuden data fra de prædefinerede subgruppeanalyser af patienter med cirrose ved baseline.

**Table 3-4. Oversigt over effektmål inkluderet i ansøgningen**

Effektmål	Tidspunkt*	Definition	Målemetode
Effektmål til at vurdere antiviral effekt			
HBSAg tab med eller uden serokonvertering	Uge 48 og 240	Ikke detekterbar HBSAg i serum. Serokonvertering er defineret som tilstedeværelse af anti-HB	Blodprøver ved standard laboratorietest
Ikke-kvantificerbart niveau af HDV-RNA	Uge 48, 96, 144, 192 og 240	HDV RNA < kvantificeringsgrænsen (50 IU/ml)	HDV-RNA kvantificeres ved qPCR (kvantificeringsgrænse = 50 IU/ml, detektionsgrænse = 6 IU/ml)
Kombineret respons	Uge 48, 96, 144, 192 og 240	Begge følgende kriterier skal være opfyldt: <ol style="list-style-type: none">Ikke-kvantificerbart niveau af HDV-RNA eller reduktion på minimum 2log₁₀ IU/ml ift. niveau ved baselineNormalisering af plasmakoncentration af alanin-aminotransferase (ALAT)	qPCR som ovenfor. ALT måles i blodprøver ved standard laboratorietest
Effektmål til at vurdere afledt effekt på leveren			
Andel der oplever lever-relateret klinisk event	Uge 48, 96, 144, 192 og 240	Inkluderede events er: udvikling af cirrose, udvikling eller forværring af gulsot, koagulopati, ascites, hepatisk encefalopati, blødende varicer i spiserøret, leverkræft, levertransplantation, lever-relateret indlæggelse (antal indlæggelser og varighed af hver indlæggelse), lever-relateret død)	Antal og andel af patienter der oplever den given type event minimum én gang inden for opfølgingsperioden



Effektmål	Tidspunkt*	Definition	Målemetode
Ændring i fibrosegrad ved leverbiopsi	Uge 48	Ændring fra baseline i fibrosegrad for patienter, der har fået foretaget biopsi ved baseline og efter 48 uger. Fibrosegrad måles ved METAVIR fibrosis stage). En forbedring/forværring defineres som en ændring på minimum 1 point/kategori ift. baseline	Leverbiopsi
Ændring i leverens stivhedsgrad	Uge 48, 96, 144, 192 og 240	Ændring fra baseline i kPa	Transient elastometri (Fibroscan)

* Placebogruppen skiftede til behandling med bulevirtid (10 mg/dag) efter uge 48. Alle patienter ophørte med aktiv behandling efter 144 ugers behandling

Effektmål til vurdering af antiviral effekt

HBsAg tab med eller uden serokonvertering (tilstedeværelse af anti-HBV antistof) ved alle post-baseline målinger anses som en funktionel kur jf. danske og internationale retningslinjer [14,22]. Derfor er dette det optimale effektmål, hvis en behandling skal kunne antages at have kurativ effekt. Medicinrådet bemærker dog, at dette ses meget sjældent og sandsynligvis vil kræve et større studie med længere tids opfølgning for at kunne detektere en forskel. Medicinrådet inkluderer også andel af patienter, der opnår ikke-quantificerbart niveau af HDV-RNA under behandling samt hhv. 24 uger og 48 uger efter planlagt behandlingsophør (vedligeholdte viralt respons). I fravær af data for HBsAg-tab og serokonvertering kan dette anses som et anvendeligt alternativt effektmål til at sandsynliggøre kur [22], men senere relaps kan forekomme på trods af længere tid uden kvantificerbart HDV-RNA [23]. Uagtet om ikke-quantificerbart HDV-RNA kan antages som indikation for funktionel kur eller ej, er det et klinisk betydende effektmål, da der er påvist en korrelation mellem opnåelse af effektmålet og længere tid til udvikling af svær leversygdom. Et spansk kohortestudie med 118 HDV-positive patienter har vist en statistisk signifikant højere risiko for at udvikle kompenseret cirrose (31 % over for 0 %, $p = 0,002$) og dekomenseret cirrose (28 % over for 3 %, $p = 0,019$) for patienter med kvantificerbart HDV-RNA efter 8 års opfølgning [24]. Lignende resultater er vist i et kohortestudie med 648 HDV-positive patienter fra Sydamerika, Asien og Europa, hvor kvantificerbart HDV-RNA i opfølgingsperioden var associeret med en HR på 3,4 (95 % CI: 1,2-9,9) for at udvikle dekomenseret cirrose (median opfølgningstid på 6,4 år) [25].

Medicinrådet vurderer ydermere viralt respons ud fra studiets primære effektmål, kombineret respons. Dette er et kompositeffektmål, der inkluderer et direkte mål for viralt respons og et surrogatmål for leverskader og inflammation (ved forhøjet ALAT). Den kliniske relevans af dette effektmål er dog uklar. Det amerikanske 'Food and Drug Administration' (FDA) fremhæver i deres udkast til retningslinje for kliniske studier til udvikling af lægemidler til HDV, at det primære effektmål bør være kombination af ALAT-normalisering og opnåelse af ikke-quantificerbart HDV-RNA, da dette har en valid sammenhæng med hårde kliniske endemål [26]. Det nævnes dog også, at kombineret



respons som defineret i MYR301 kan være et anvendeligt surrogatmål, da enkelte data antyder, at dette er prædiktivt for hårde kliniske endemål. Denne sammenhæng er dog meget usikker, og alene baseret på et ældre studie af behandling med interferon [27]. I de fælles europæiske og amerikanske anbefalinger til kliniske effektmål rejses tvivl om betydningen af kombineret respons som defineret i MYR301, da sammenhængen vist i det førømtalte studie er baseret på data fra 10 patienter behandlet i 1990erne, hvor HDV-RNA assays ikke var standardiserede, og andre mindre studier ikke har vist en lignende sammenhæng [22].

Medicinrådet anvender ikke virologisk respons og ALAT normalisering som selvstændige effektmål, da begge er inkluderet i gennemgangen af kombineret respons.

Effektmål til at vurdere afledt effekt på leveren

Andel af patienter, der oplever et lever-relateret klinisk event i opfølgingsperioden er umiddelbart det optimale patientrelevante effektmål. Alvorlig leversygdom kan dog tage lang tid at udvikle, og derfor kan dette effektmål sandsynligvis ikke stå alene, når effekten vurderes ud fra MYR301, hvor patientpopulationen er lille og den kontrollerede opfølgingsperiode er begrænset til 48 uger. Medicinrådet supplerer derfor vurderingen med ændring af fibrosegrad ved biopsi. Dette er et direkte mål for forværring af fibrose og udvikling af cirrose, som er en markant risikofaktor for udvikling af dekomenseret cirrose og leverkræft. Leverbiopsi er dog et invasivt indgreb med risiko for komplikationer, og det er derfor kun foretaget ved baseline samt efter 48 ugers opfølgning i MYR301 og kun i ca. halvdelen af patienterne. Derfor inkluderer Medicinrådet også ændring i leverens stivhedsgrad, da dette kan give supplerende information om sygdomsudviklingen [28]. Leverens stivhedsgrad er dog meget usikkert som mål for fibroseudvikling i sig selv, da målingerne i høj grad påvirkes af leverinflammation [29,30].

3.4 Sammenligning af effekt

3.4.1 Analysemethode

Ansøgers valg af analysemethode

Ansøger har udført en direkte sammenligning af bulevirtid 2 mg med BSC pba. data efter 48 ugers behandling i MYR301. Ansøger har endvidere undersøgt udviklingen i effekt for bulevirtid ved op til 144 ugers behandling efterfulgt af en behandlingsfri observationsperiode på 96 uger.

Medicinrådets vurdering af analysemethode

Medicinrådet anvender ansøgers analysemethode.

3.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 3-5 viser et overblik over effektestimater.



Tabel 3-5. Oversigt over effektestimater for bulevirtid over for best supportive care (BSC). Effektestimaterne er i tabellen kun opgjort efter 48 ugers behandling, da alle patienter i BSC overgik til bulevirtid (10 mg/dag) efter uge 48

Effektmål	Bulevirtid (2 mg/dag)	BSC	Resultat
Effektmål til at vurdere antiviral effekt			
HBsAg tab med eller uden serokonvertering	0 (0 %)	0 (0 %)	0
Ikke-kvantificerbart niveau af HDV-RNA	6 (12,2 %) 95 % CI: 4,6; 24,8 %	0 (0 %)	12,2 %-point 95 % CI: 2,89; 21,5
Kombineret respons	22 (44,9 %) 95 % CI: 30,7; 59,8 %	1 (2 %) 95 % CI: 0; 7 %	42,9 %-point 95 % CI: 27; 58,5 %-point
Effektmål til at vurdere afledt effekt på leveren			
Antal og andel der oplever lever-relateret klinisk event	■	■	■
Ændring i fibrosegrad ved leverbiopsi	Kun deskriptive resultater	Kun deskriptive resultater	Kun deskriptive resultater
Ændring i leverens stivhedsgrad	-3,06 kPa 95 % CI: -4,67; -1,45 kPa	0,87 kPa 95 % CI: -0,79; 2,53 kPa	-3,93 kPa 95 % CI: -6,23; -1,63

3.4.3 HBsAg tab med eller uden serokonvertering

HBsAg tab er defineret som funktional kurering, da HDV er afhængig af dette for at trænge ind i hepatocytter. Det er defineret i danske og internationale guidelines, som det foretrukne effektmål til at vurdere en eventuelt kurativ effekt af en HDV-behandling [14,22]. Ingen patienter i MYR301 opnåede HBsAg tab i løbet af de 48 ugers kontrolleret opfølgning. Ved studiets afslutning i uge 240 havde én patient i bulevirtid-armen opnået HBsAg tab med serokonvertering.

Medicinrådets vurdering af HBsAg tab

Der er ikke tilstrækkelig data til at dokumentere, om bulevirtid medfører en funktional kur af HBV og dermed HDV med det anvendte behandlingsregime i studiet. Medicinrådet bemærker dog at HBsAg tab sjældent observeres, og at det derfor vil være nødvendigt med et større studie med længere opfølgningstid for at kunne dokumentere forskelle for dette effektmål. Medicinrådet kan derfor ikke udelukke, at bulevirtid kan have en effekt på HBsAg tab eventuelt ved længere behandling udover 144 uger. Endelig fremhæver



Medicinerådet, at en patient godt kan opnå klinisk gavn af en behandling uden at opnå HBsAg tab.

3.4.4 Ikke-quantificerbart niveau af HDV-RNA

Andel af patienter, der opnår ikke-quantificerbart niveau af HDV-RNA under behandling samt hhv. 24 uger og 48 uger efter planlagt behandlingsophør (vedligeholdt viralt respons) kan anses som et anvendeligt alternativt effektmål til at sandsynliggøre kur. Det er dog ikke et lige så robust effektmål, da patienter kan opleve relaps, også efter en lang periode med ikke-quantificerbart niveau af HDV-RNA [22]. Der er påvist korrelation mellem opnåelse af ikke-quantificerbart niveau af HDV-RNA og længere tid til udvikling af svær leversygdom [24,25], hvorved opnåelse af effektmålet har en selvstændig klinisk værdi for patienten uagtet om patienten er kureret eller ej.

Opgørelsen af effektmålet ved forskellige opfølgningstider er opsummeret i Tabel 3-6.

Tabel 3-6. Oversigt over andel af patienter, der opnår HDV-RNA niveau under kvantificeringsgrænsen (50 IU/mL) i MYR301-studiet

Tidspunkt	Bulevirtid (2 mg/dag) n = 49	BSC n = 51
Kontrolleret behandlingsperiode		
Uge 24	3 (6,1 %) 95 % CI: 1,3; 16,9 %	0 (0 %) 95 % CI: 0; 7,0 %
Uge 48	6 (12,2 %) 95 % CI: 4,6; 24,8 %	0 (0 %) 95 % CI: 0; 7,0 %
Ukontrolleret behandlingsperiode		
Uge 72	11 (22,4 %) 95 % CI: 11,8; 36,6 %	Ingen data
Uge 96	10 (20,4 %) 95 % CI: 10,2; 34,3 %	Ingen data
Uge 144	14 (28,6 %) 95 % CI: 16,6; 43,3 %	Ingen data
Opfølgningsperiode efter behandlingsophør		
Uge 168 (24 uger efter ophør)	9 (18,4 %) 95 % CI: 8,8; 32 %	Ingen data



Tidspunkt	Bulevrtid (2 mg/dag) n = 49	BSC n = 51
Uge 192 (48 uger efter ophør)	8 (16,3 %) 95 % CI: 7,3; 29,7 %	Ingen data
Uge 240 (96 uger efter ophør)	10 (20,4 %) 95 % CI: 10,2; 34,3 %	Ingen data

Resultatet mellem bulevrtid og BSC er sammenlignet efter 48 uger. Her var forskellen mellem armene 12,2 %-point (95 % CI: 2,89; 21,51 %-point, $p = 0,0102$). For subgruppen af patienter med cirrose ved baseline opnåede 5 patienter (21,7 %) ikke-quantificerbart niveau af HDV-RNA ved behandling med bulevrtid over for 0 patienter ved BSC.

Medicinrådets vurdering af ikke-quantificerbart niveau af HDV-RNA

48 ugers behandling med bulevrtid medfører en statistisk signifikant forskel sammenlignet med BSC på ca. 12 %-point i andelen, der opnår ikke-quantificerbart HDV-RNA niveau. Andelen stiger ved behandling med bulevrtid til knap 30 % efter 144 uger. Medicinrådet bemærker, at en mindre andel af dette kan skyldes spontan remission, da dette kan forekomme [24,31]. Der er dog intet i studiedata, der indikerer at spontan remission forekommer i studiet, da ingen patienter i BSC-armen opnåede ikke-quantificerbart niveau under 48 ugers opfølgning. Medicinrådet kan ikke vurdere, om flere patienter opnår ikke-quantificerbart HDV-RNA niveau, ved længere tids behandling.

Ud af de 6 patienter, der opnåede ikke-quantificerbart niveau af HDV-RNA havde de 5 patienter cirrose ved baseline. Subgruppen er for lille til, at Medicinrådet kan drage faste konklusioner, men alt tyder på at bulevrtids effekt på HDV-RNA er mindst lige så god hos patienter med cirrose som hos patienter med lavere grad af fibroseudvikling. Effekten af bulevrtid understøttes af studier med real-world data for behandling med 2 mg bulevrtid, hvor 17-47 % af patienterne opnåede ikke-quantificerbart niveau af HDV-RNA i forskellige europæiske kohorter [19].

Ved opfølgning efter behandlingsophør er der tilsyneladende tilbagefald hos ca. 1/3 af patienterne, og umiddelbart sker tilbagefaldet hyppigst inden for de første 24 uger efter behandlingsophør. Dette er dog usikkert, da det er et dikotomt effektmål med en lav kvantificerbar grænse (i MYR301 var grænsen 50 IU/mL), hvorved små udsving i qPCR prøven i ydergrænsen for dets kvantificeringsevne kan have stor betydning for om en patient opgøres som responder eller ej [32]. Antagelsen om en vis grad af viralt relaps underbygges dog af resultaterne fra et østrigsk observationelt studie af bulevrtids effekt, hvor 4 ud af 7 patienter oplevede relaps efter behandlingsophør efter at have opnået ikke-quantificerbart niveau af HDV-RNA under behandlingen [23], samt et prospektivt studie af bulevrtid (10 mg/dag), hvor andelen af patienter med ikke-quantificerbart HDV-RNA faldt fra 22 % efter 96 ugers behandling til 12 % 48 uger efter behandlingsophør [33]. Samme mønster er observeret i et andet prospektivt studie, hvor



bl.a. bulevirtid (2 mg/dag) blev sammenlignet med pegyleret interferon alene og forskellige kombinationer af interferon og bulevirtid [34].

Ansøger anvender andelen af patienter der opnår ikke-quantificerbart HDV-RNA niveau, og bibeholder dette i 96 uger som udgangspunkt til at estimere en andel af patienter, der funktionelt kureres i den sundhedsøkonomiske analyse (se nærmere forklaring i afsnit 4.1).

3.4.5 Kombineret respons

Kombineret respons var i MYR301 defineret som opfyldelse af begge af følgende kriterier:

- Ikke-quantificerbart niveau af HDV-RNA eller reduktion på minimum $2\log_{10}$ IU/ml ift. niveau ved baseline
- Normalisering af plasmakoncentration af ALAT.

Dette effektmål er anbefalet af AASLD-EASL i deres guidelines til design af kliniske studier, dog kun som et alternativt effektmål rangeret lavere end opnåelse af ikke-quantificerbart niveau af HDV-RNA, da der ikke er vist nogen korrelation mellem opnåelse af kombineret respons og reduktion i risiko for at udvikle et leverrelateret klinisk event (se afsnit 3.3.4).

Tabel 3-7. Oversigt over andel af patienter, der opnår kombineret respons i MYR301

Tidspunkt	Bulevirtid (2 mg/dag) n = 49	BSC n = 51
Kontrolleret behandlingsperiode		
Uge 24	18 (36,7 %) 95 % CI: 21,7; 49,6 %	0 (0 %) 95 % CI: 0; 7,0 %
Uge 48	22 (44,9 %) 95 % CI: 30,7; 59,8 %	1 (2 %) 95 % CI: 0; 10,4 %
Ukontrolleret behandlingsperiode		
Uge 72	22 (44,9 %) 95 % CI: 30,7; 59,8 %	Ingen data
Uge 96	27 (55,1 %) 95 % CI: 40,2; 69,3 %	Ingen data
Uge 144	28 (57,1 %) 95 % CI: 42,2; 71,2 %	Ingen data
Opfølgingsperiode efter behandlingsophør		
Uge 168 (24 uger efter ophør)	11 (22,4 %) 95 % CI: 11,8; 36,6 %	Ingen data
Uge 192 (48 uger efter ophør)	11 (22,4 %) 95 % CI: 11,8; 36,6 %	Ingen data
Uge 240 (96 uger efter ophør)	12 (24,5 %) 95 % CI: 13,3; 38,9 %	Ingen data



Resultatet mellem bulevirtid og BSC er sammenlignet efter 48 uger. Her var forskellen 42,9 %-point (95 % CI: 27,0; 58,5 %-point, $p < 0,0001$). For subgruppen af patienter med cirrose ved baseline opnåede 8 patienter (34,8 %) ikke-kvantificerbart niveau af HDV-RNA ved behandling med bulevirtid over for 1 patient (4,2 %) ved BSC.

Medicinrådets vurdering af kombineret respons

Data fra MYR301 viser, at en statistisk signifikant større andel af patienterne opnår kombineret respons, når de behandles med bulevirtid. Effekten af bulevirtid understøttes af studier med real-world data for behandling med 2 mg bulevirtid, hvor 33-60 % af patienterne opnåede kombineret respons i forskellige europæiske kohorter [19].

Data viser, at kombineret respons ophører i en stor del af patienterne, når behandlingen stopper, men også at ca. 40 % af patienterne opretholder deres respons efter behandlingsophør.

Ansøger anvender kombineret respons fra MYR301, som den primære driver for effekt i den sundhedsøkonomiske analyse, da patienter der opnår kombineret respons antages at have forsinket sygdomsudvikling og mulighed for forbedring af leverfibrose (se afsnit 4.2.2). Medicinrådet fremhæver dog, at den kliniske relevans af kombineret respons ikke er veldokumenteret (se afsnit 3.3.4), og at opnåelse af ikke-kvantificerbart niveau af HDV-RNA har en langt mere veldokumenteret prognostisk betydning.

3.4.6 Antal og andel der oplever lever-relateret klinisk event

I løbet af de 48 ugers kontrolleret studieperiode blev der rapporteret

[REDACTED]

[REDACTED]. I den samlede observationsperiode blev der yderligere rapporteret [REDACTED] events efter behandlingsophør i bulevirtid-armen og [REDACTED] events i BSC-armen efter skift til bulevirtid (10 mg/dag).

Medicinrådets vurdering af lever-relaterede kliniske events

Samlet set er antallet af kliniske events så lavt, at Medicinrådet ikke kan vurdere om bulevirtid har en effekt på dette effektmål. Dette kan dog heller ikke udelukkes, da den kontrollerede observationsperiode kun er 48 uger, hvilket er for kort tid til at kunne vurdere effekten.

Ansøger anvender ikke data for lever-relaterede kliniske events i den sundhedsøkonomiske analyse, da observationstiden er for kort og der er for få events til at basere analysen på.

3.4.7 Ændring i leverfibrose målt ved biosi og ved leverens stivhedsgrad

Ændring af fibrosegrad ved biopsi er et direkte mål for forværring af fibrose og udvikling af cirrose, som er en markant risikofaktor for udvikling af dekomenseret cirrose og



leverkræft. I MYR301 blev der foretaget leverbiopsi ved baseline og efter 48 ugers behandling, men kun hos hhv. 25 patienter (bulevirtid) og 26 patienter (BSC). Fibrosegraden blev opgjort ved 3 forskellige scorere, Ishak Fibrosis Score, Knodell Fibrosis Score og Metavir Fibrosis Stage. Medicinrådet anvender kun data for opgørelsen af Metavir Fibrosis Stage, da denne anvendes i dansk klinisk praksis.

Ved Metavir Fibrosis Stage opgøres leverfibrosen i 5 stadier fra 0 (ingen fibrose) til F4 (cirrose). Patienternes grad af fibrose blev vurderet ved baseline og efter 48 uger, og patienterne blev derefter kategoriseret som: ingen ændring (samme score som ved baseline), forværring (minimum 1 points øgning) eller forbedring (minimum 1 points reduktion). Ændring i fibrosegrad var et eksplorativt effektmål i MYR301 og er alene analyseret deskriptivt. Data for ændring ift. baseline for Metavir Fibrosis Stage er opsummeret i Tabel 3-8.

Tabel 3-8. Oversigt over ændring i fibrosegrad efter 48 ugers behandling bestemt ved tre forskellige scorere ud fra leverbiopsi. Der indgår kun data for patienter, der fik foretaget leverbiopsi både ved baseline og efter 48 uger

	Bulevirtid (n = 25)	BSC (n = 26)
Metavir Fibrosis Stage		
Forbedring	13/25 (52,0 %) 95 % CI: 31,3; 72,2 %	10/26 (38,5 %) 95 % CI: 20,2; 54,9 %
Ingen ændring	6/25 (24,0 %) 95 % CI: 9,4; 45,1 %	8/26 (30,8 %) 95 % CI: 14,3; 51,8 %
Forværring	6/25 (24,0 %) 95 % CI: 9,4; 45,1 %	8/26 (30,8 %) 95 % CI: 14,3; 51,8 %

Data i ansøgningen og i en senere publikation afviger fra data i denne tabel. Data fra tabellen stammer fra den prædefinerede analyse publiceret i EMAs EPAR og i den originale publikation fra MYR301, hvorimod de andre data stammer fra en ikke-præspecificeret genanalyse af biopsierne. Medicinrådet rapporterer de oprindelige resultater.

Leverfibrose blev også undersøgt vha. fibroskanning, hvor leverens stivhedsgrad bestemmes. Dette er en ikke-invasiv procedure, der anvendes som standard i klinisk praksis, hvor værdier over 9 kPa typisk anses for betydende fibrose ved normalt ALAT-niveau, mens grænsen hæves til 12 kPa ved betydelig forhøjet ALAT [14], da øget ALAT-niveau medfører øget stivhedsgrad ved fibroskanning uafhængigt af fibrosegrad.

Leverens stivhedsgrad blev målt ved alle opfølgningstidspunkter i MYR301 (Tabel 3-9).



Tabel 3-9. Oversigt over ændring i leverens stivhedsgrad ift. baseline ved forskellige opfølgningstidspunkter i MYR301

Tidspunkt	Bulevrtid (2 mg/dag) n = 49	BSC n = 51
Baseline		
Kontrolleret behandlingsperiode		
Uge 48	-3,06 kPa 95 % CI: -4,67; -1,45 kPa	0,87 kPa 95 % CI: -0,79; 2,53 kPa
Ukontrolleret behandlingsperiode		
Uge 96	-4,31 kPa 95 % CI: -5,54; -3,08 kPa	Ingen data
Uge 144	-5,24 kPa 95 % CI: -6,85; -3,63 kPa	Ingen data
Opfølgningsperiode efter behandlingsophør		
Uge 192 (48 uger efter ophør)	-3,74 kPa 95 % CI: -5,28; -2,2 kPa	Ingen data
Uge 240 (96 uger efter ophør)	-1,20 kPa 95 % CI: -3,71; 1,31 kPa	Ingen data

Efter 48 ugers behandling var forskellen mellem bulevrtid og BSC -3,93 kPa (95 % CI: -6,23; -1,63 kPa). For subgruppen af patienter med cirrose ved baseline var ændringen fra baseline -5,7 kPa ved behandling med bulevrtid over for +1,78 kPa ved BSC.

Medicinrådets vurdering af effekt på leverfibrose

Målingerne af leverens stivhedsgrad indikerer en reduceret fibrosegrad, men faldet kan også skyldes en reduktion af leverinflammation (reduktion i ALAT), da dette er en kendt konfounder for måling af leverens stivhedsgrad, hvor øget ALAT-niveau medfører øget stivhedsgrad ved fibroskanning uafhængigt af fibrosegrad [29,30]. Leverbiopsi blev kun foretaget efter 48 uger, hvorved der ikke er nogen information om ændring i fibrosegrad ved længere tids behandling med bulevrtid. Efter 48 uger var biopsi-data ikke entydige, da antallet af patienter der opnåede hhv. forbedring, ingen ændring og forværring af Metavir Fibrosis Stage var sammenlignelige. Derfor vurderer Medicinrådet, at der ikke er dokumenteret en effekt på udviklingen af leverfibrose ved behandling med bulevrtid ud fra MYR301, hvilket dog ikke udelukker, at der kan være en effekt ved længere tids behandling.



Ansøger anvender ikke data fra MYR301 til at estimere udviklingen i leverfibrose i den sundhedsøkonomiske analyse, og data fra MYR301 understøtter ikke ansøgers antagelser i denne (se afsnit 4.2.2).

3.5 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedspopulationerne i MYR301 er identiske med populationerne i vurderingen af effekt. Sikkerhedsdata er opgjort efter 48 ugers behandling for både bulevirtid og BSC og efter 144 ugers behandling (kun bulevirtid). Data er opsummeret i Tabel 3-10 og Tabel 3-11.

Tabel 3-10. Oversigt over aggregerede estimater for uønskede hændelser i MYR301

	Bulevartid, 2 mg/dag i 48 uger (n = 49)	BSC i 48 uger (n = 51)	Forskel ved 48 uger, %-point	Bulevartid, 2 mg/dag i 144 uger (n = 49)
Andel der oplever minimum én uønsket hændelser, n (%)	41 (83,7 %)	41 (80,4 %)	3,3 %-point 95 % CI: -11,7; 18,3 %-point	48 (98 %)
Andel der oplever minimum én alvorlig uønsket hændelse, n (%)	2 (4,1 %)	1 (2 %)	2,1 %-point 95 % CI: -4,7; 8,9 %-point	3 (6,1 %)
Andel der oplever minimum én uønsket hændelse af grad ≥ 3 , n (%)	5 (10,2 %)	4 (7,8 %)	2,4 %-point 95 % CI: -8,8; 13,6 %-point	12 (24,5 %)
Andel med dosisreduktion grundet uønsket hændelse, n (%)	0	0	0	0
Andel der ophører med behandling grundet uønsket hændelse, n (%)	0	0	0	0
Andel der ophører med behandling uanset årsag, n (%)	1 (0,5 %)	0	0,5 %-point 95 % CI: -1,8; 3,8 %-point	4 (2 %)



Tabel 3-11. Liste over uønskede hændelser uanset alvorlighed, som forekom hos minimum 10 % af patienterne i én af studiearmene

	Bulevrtid, 2 mg/dag i 48 uger (n = 49)	BSC i 48 uger (n = 51)	Bulevrtid, 2 mg/dag i 144 uger (n = 49)
Lavt vitamin D	7 (14,3 %)	13 (25,5 %)	7 (14,3 %)
Hovedpine	9 (18,4 %)	0	9 (18,4 %)
Leukopeni	7 (14,3 %)	10 (19,6 %)	7 (14,3 %)
Trombocytopeni	5 (10,2 %)	8 (15,7 %)	5 (10,2 %)
Træthed	5 (10,2 %)	1 (2,0 %)	5 (10,2 %)
Hudkløe	6 (12,2 %)	0	6 (12,2 %)
Eosinofili	5 (10,2 %)	0	5 (10,2 %)

Der var ingen alvorlige uønskede hændelser, der forekom hos mere end én patient i nogen af studiearmene.

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Medicinerådet vurderer, at bulevrtid samlet set er et sikkert lægemiddel. Meget få patienter oplevede alvorlige uønskede hændelser, og ingen patienter måtte ophøre med behandling før tid grundet uønskede hændelser. De hyppigst forekommende uønskede hændelser (alle grader), som forekom i lavere grad i BSC-armen var hovedpine (18 %), hudkløe (12 %) og eosinifili (10 %). Der var næsten ingen forskel mellem bivirkningsopgørelserne efter 48 uger og 144 uger, hvilket indikerer, at de fleste uønskede hændelser optræder i begyndelsen af behandlingsforløbet. Ca. 1/5 af patienterne behandlet med bulevrtid udviklede antistoffer over for bulevrtid efter 48 ugers behandling. Der var dog ingen forskel i effekten af bulevrtid for patienter med og uden antistofudvikling [21].

3.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

De væsentligste elementer, der medfører usikkerhed i vurderingen af klinisk effekt og sikkerhed er:

- Open-label studiedesign: Dette medfører høj risiko for performance bias for effekten på helbredsrelateret livskvalitet, der er et patient-rapporteret effektmål. Derudover medfører det høj risiko for performance bias og detektionsbias i vurderingen af fibrosegrad på leverbiopsi, selvom biopsierne vurderes på et centralt laboratorium, hvor personalet er blindet ift. hvilken behandling, patienten har fået. Dette skyldes, at udvælgelsen i hvilke patienter der får foretaget en leverbiopsi (ca. halvdelen af



patienterne) kan være påvirket af både patientens og investigators viden om den allokerede behandling. Endelig er den samme risiko for bias til stede for vurderingen af sikkerhed. Open-label studiedesignet medfører ikke risiko for bias for effektmålene angående viralt og kombineret respons, da prøverne er analyseret på centralt laboratorium, og alle patienter er blevet undersøgt ved alle prædefinerede tidspunkter.

- Kort opfølgningstid i den kontrollerede studieperiode: Da den kontrollerede studieperiode kun var 48 uger er det ikke muligt at sammenligne data for bulevirtid- armen med BSC for effektmål, der tager længere tid om at manifesteres. Dette vedhører hovedsageligt forekomsten af leverrelaterede kliniske events og udvikling i fibrosegrad, da forekomsten af viralt- og kombineret respons i BSC-armen er så lavt efter 48 uger, at det ikke er sandsynligt at en væsentlig andel ville opnå respons ved længere opfølgningstid ved BSC.
- Ingen information om udvikling i leverfibrose efter 48 uger: Der blev ikke foretaget leverbiopsi ved senere opfølgningstidspunkter. Derfor kan studiet hverken dokumentere eller afvise, om bulevirtid har en gavnlig effekt på udviklingen af leverfibrose. Målingerne af leverens stivhedsgrad er ikke tilstrækkelig dokumentation, da disse påvirkes af ALT-respons.
- Prædefineret behandlingsophør efter 144 uger i MYR301: Stopkriteriet i MYR301 matcher hverken anbefalingerne i produktresuméet (ophør ved tab af respons eller ved funktionel kur) eller i den sundhedsøkonomiske analyse. Det er derfor usikkert om nogle patienter kunne have opnået funktionel kur ved længere tids behandling, alternativt om flere patienter kunne have opnået ikke-quantificerbart niveau af HDV-RNA og dermed en bedre prognose.
- Usikkerhed om sammenhæng mellem kombineret respons og udvikling af fibrose og svær leversygdom: Det primære effektmål i MYR301 var kombineret respons, men der er meget begrænset data der understøtter, at kombineret respons er associeret til langsommere sygdomsudvikling. Derfor er den kliniske relevans af det primære effektmål uklar.

4. Fremskrivning af patientbevægelser

Den sundhedsøkonomiske model er et beslutningstræ kombineret med en Markov-Model. Beslutningstræet har primært til formål at estimere, hvor stor en andel af patienterne i hver af behandlingsarmene, som er respondenter.

Først beskrives transitionssandsynlighederne for beslutningstræet (afsnit 4.1), hvorefter transitionssandsynlighederne, der bestemmer patientbevægelserne for hhv. ikke-respender (afsnit 4.2.1) og respondenter (afsnit 4.2.2), beskrives.



4.1 Beslutningstræet: Afgørelse om patienterne er respondenter eller ikke-respondenter

I beslutningstræet afgøres det, hvor stor andel i hver behandlingsarm, som klassificeres som værende respondenter. Ansøger anvender effektmålet "kombineret respons" fra MYR301-studiet til at afgøre, hvem som er respondenter. Kombineret respons er defineret i afsnit 3.4.5.

I ansøgers hovedanalyse afgøres det ved uge 48 og 96, hvorvidt patienterne er respondenter eller ikke-respondenter. Hvis patienterne er ikke-respondenter efter uge 96 antages det, at patienterne forbliver ikke-respondenter resten af tidshorizonten og patienterne stopper i evt. behandling med bulevirtid.

I MYR301-studiet var overkrydsning tilladt, således at patienter i BSC-armen blev tilbudt bulevirtid efter uge 48, hvorfor det ikke har været muligt at følge om flere patienter i BSC-armen ville være respondenter efter uge 48. Responsraterne for BSC-armen efter uge 48 er derfor baseret på en antagelse om, at der ikke vil være flere patienter i BSC-armen, som bliver respondenter efter uge 48.

Responsraterne for MYR301-studiet mellem uge 24-96 er præsenteret i Tabel 4-1, hvor responsraterne for uge 120 og 144 ligeledes er inkluderet i tabellen (som ikke er medtaget i ansøgers hovedanalyse).

Tabel 4-1. Responsrater over tid i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse, hvor respons er defineret som reduktion af HDV-RNA på minimum 2log₁₀ IU/ml ift. niveau ved baseline eller ikke-kvantificerbart niveau af HDV-RNA og normaliseringen af ALT-niveaut

	Bulevirtid	Best-supportive Care
Inden uge 24	0 % (antagelse)	0 % (antagelse)
Ved 24 uger	36,7 %	0,0 %
Ved 48 uger	44,9 %	2,0 %
Ved 72 uger	44,9 %	2,0 % (antagelse)
Ved 96 uger	55,1 %	2,0 % (antagelse)
Ved 120 uger	57,1 %	2,0 % (antagelse)
Ved 144 uger	57,1 %	2,0 % (antagelse)

Hvis patienterne opnår respons, skifter de fra at følge transitionssandsynlighederne for ikke-respondenter (se afsnit 4.2.1) til at følge transitionssandsynlighederne for respondenter (se afsnit 4.2.2).



Hvis respondenter oplever ikke-quantificerbart HDV RNA niveau i 96 uger i træk (bemærk ikke kombineret respons, men ikke-quantificerbart HDV RNA niveau), antager ansøger, at patienterne stopper med behandling med bulevirtid, da dette kan anses som værende en tilstrækkelig proxy for behandlingsrespons over en længere periode.

Ansøger anvender data fra MYR301-studiet til at estimere andelen, som ophører behandling med bulevirtid. Blandt patienter i behandling med 2 mg bulevirtid, som opnåede ikke-quantificerbart HDV-RNA niveau, opnåede 71% vedvarende ikke-quantificerbart niveau af HDV-RNA i 96 uger i træk eller mere. Dette anvender ansøger til at estimere andelen af patienter med kombineret respons, som ophører behandling efter ved uge 192 og 240 uger. Beregningerne for dette er præsenteret i Tabel 4-2.

Tabel 4-2 - Beregninger bag behandlingsophør

	Uge 24	Uge 48	Uge 96	Uge 144	Uge 192	Uge 240
Antal patienter, som opnåede ikke-quantificerbart HDV-RNA	3	4	5	6	NA	NA
Estimeret antal patienter med ikke-quantificerbart HDV-RNA i mindst 96 uger i træk	NA	NA	NA	5 (obs.)	4 (5*71 %)	4 (6*71 %)
Antal patienter med kombineret respons	18	22	27	28	28*	28*
Antal med ikke-quantificerbart HDV-RNA	3	6	10	14	14*	14*
Andel af patienter, som ophører behandling, ud af alle med i kombineret respons	NA	NA	NA	17,86 % (5/28)	12,76 % (3,57/28)	15,31 % (4,29/28)
Andel af patienter, som ophører behandling, ud af alle patienter med ikke-quantificerbart HDV-RNA	NA	NA	NA	35,71 % (5/14)	25,50 % (3,57/14)	30,64 % (4,29/14)

* Tilgangen "last observation carried forward" er anvendt. Rækkerne markeret med gråt er ikke anvendt i ansøgers hovedanalyse.

Antagelser vedrørende tilbagefald er baseret på opfølgingsdata fra MYR301-studiet, hvor patienter blev fulgt 96 uger efter stop med behandling af bulevirtid (enten 2 mg, 10 mg eller forsinket behandling med bulevirtid 10 mg) [35]. Blandt patienterne, som havde ikke-quantificerbart HDV RNA i 96 uger i træk ved behandlingsophør, havde 90% af patienterne stadigvæk ikke-quantificerbart HDV-RNA niveau 96 uger efter behandlingsophøret. På baggrund af dette antager ansøger, at 10 % vil opleve tilbagefald umiddelbart efter behandlingsophør og opstarte behandling igen og fortsætte



behandlingen resten af livet, hvorefter resten af patienter vil opretholde ikke-quantificerbar HDV RNA resten af livet.

Medicinerådets vurdering af transitionssandsynligheder i beslutningstræet

Medicinerådet finder det plausibelt, at der ikke vil være patienter i BSC-armen som opnår respons efter 48 uger, da Medicinerådet vurderer, at responsraten i høj grad er afhængig af behandling. Derfor anvender Medicinerådet ansøgers antagelser vedrørende, at ingen patienter oplever respons efter 48 for BSC-armen.

Medicinerådet vurderer, at man i dansk klinisk praksis vil behandle patienter med bulevirtid indtil uge 144 før det konkluderes, at en patient ikke kan opnå respons. Valget af at forsætte behandling indtil uge 144 er baseret på data fra MYR301, hvor graden af viral supression gradvist steg til og med uge 144. Derfor ændrer Medicinerådet antagelsen vedrørende behandlingsophør grundet manglende respons til at være ved uge 144.

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang til at estimere behandlingsophør, men bemærker at der er stor usikkerhed ved tilgangen. Opgørelsen er baseret på få patienter og har kun opfølgingsdata 48 uger efter behandlingsophør. Medicinerådet vurderer, at mere end 10 % i dansk klinisk praksis vil opleve tilbagefald, men det har ikke været muligt for Medicinerådet at kvantificere, hvor mange flere. Derfor tester Medicinerådet betydningen af denne usikkerhed ved at øge andelen med tilbagefald til 20 % i en følsomhedsanalyse.

Medicinerådets vurdering af anvendelsen af kombineret respons til at afgøre andelen af hhv. respondenter og ikke-respondenter

Effekt målet "kombineret respons" dækker både over patienter, som lever op til et af følgende kriterier:

- Ikke-quantificerbart niveau af HDV-RNA og normaliseringen af ALT-niveaue.
- Reduktion af HDV-RNA på minimum $2\log_{10}$ IU/ml ift. niveau ved baseline og normaliseringen af ALT-niveaue.

Patienter med ikke-quantificerbart niveau af HDV-RNA og normalisering af ALT bliver dermed tilskrevet samme sygdomsforløb, som patienter med en reduktion på minimum $2\log_{10}$ IU/ml ift. niveau ved baseline og normalisering af ALT. Medicinerådet forventer, at patienter med ikke-quantificerbart HDV-RNA niveau vil have bedre prognose sammenlignet med patienter med reduktion af HDV-RNA på minimum $2\log_{10}$ IU/ml ift. niveaue ved baseline. Responsraterne, når udelukkende ikke-quantificerbart niveau af HDV-RNA i blodet anvendes til at bestemme respondenter, er præsenteret i Tabel 4-2.

Medicinerådet vurderer, at der er væsentlig usikkerhed vedrørende, hvor mange patienter, der antages at respondere i den sundhedsøkonomiske analyse. Resultatet af Medicinerådets sundhedsøkonomiske analyse præsenteres derfor som to lige plausible scenarier:

- Scenarie 1: Respons defineres ud fra **kombineret respons** jf. ovenstående definition. Dette er lig ansøgers tilgang.
- Scenarie 2: Respons defineres udelukkende ud fra **ikke-quantificerbart niveau** af HDV-RNA, hvor patienter ikke behøver have normalisering af ALT-niveaue.



Den mest centrale forskel mellem de to scenarier er, om patienter med reduktion af HDV-RNA på minimum $2\log_{10}$ IU/ml ift. baseline og normalisering af ALT-niveau tilskrives et sygdomsforløb som respondenter eller som ikke respondenter. I scenarie 1 anses disse patienter som værende respondenter og i scenarie 2 som ikke-respondenter. Derved er der en højere andel patienter, der responderer på behandling i scenarie 1 sammenlignet med scenarie 2. Samtidig bemærker Medicinrådet, at andelen med behandlingsophør er beregnet ud fra den samlede patientantal med respons, som variere imellem de to scenarier (se Tabel 4-2).

Det bemærkes, at det ikke er et krav at have normalisering af ALT-niveau i scenarie 2, men Medicinrådet forventer at langt størstedelen af patienter med ikke-quantificerbart niveau af HDV-RNA ligeledes har normalisering af ALT-niveau.

Medicinrådet vurderer, at scenarie 1 potentielt overestimerer effekten af bulevirtid, hvorimod scenarie 2 potentielt underestimerer effekten af bulevirtid. I scenarie 1 tilskrives patienter, som opnår kombineret respons (reduktion af HDV-RNA på minimum $2\log_{10}$ IU/ml samt normalisering af ALT-niveau) et sygdomsforløb baseret på data for patienter, som opnår ikke-quantificerbart HDV-RNA. Disse to effektmål er ikke klinisk ækvivalente, og der findes ingen data, der viser en sammenhæng mellem kombineret respons, som defineret ovenfor og mindre risiko for sygdomsforværring. Derfor vurderer Medicinrådet, at anvendelse af kombineret respons som surrogat for opnåelse af ikke-quantificerbart HDV-RNA medfører en overestimering af effekten af bulevirtid.

I scenarie 2 antages bulevirtid imidlertid kun at have en effekt på risiko for sygdomsforværring, hvis patienten opnår ikke-quantificerbart HDV-RNA, mens der ikke tilskrives nogen behandlingsmæssig gevinst af at opnå et kombineret respons. Medicinrådet vurderer, at dette heller ikke er plausibelt, da en reduktion af HDV-RNA niveau samt ALT-niveau forventes at medføre en vis opbremsning af sygdomsprogressionen, selvom den ikke kan sidestilles med effekten af ikke-quantificerbart HDV-RNA. Dermed forventer Medicinrådet, at effekten af bulevirtid er et sted imellem de to scenarier.

Tabel 4-3. Udviklingen af responsrater over tid fra MYR301-studiet, hvor respons er defineret som ikke-quantificerbart niveau af HDV-RNA

	Bulevirtid	Best-supportive Care
Efter 24 uger	6,1 %	0 %
Efter 48 uger	12,2 %	0 %
Efter 72 uger	22,4 %	0 % (antagelse)
Efter 96 uger	22,4 %*	0 % (antagelse)
Efter 120 uger	25,5 %**	0 % (antagelse)
Efter 144 uger	28,6 %	0 % (antagelse)



* Tallet er ændret til at være 22,4 % fremfor 20,4%, da modellen ikke tager højde for, at patienter kan bevæge sig fra respondenter til ikke-respondenter. Medicinrådet vurderer ikke, at dette har væsentlig betydning. ** Tallet er beregnet som et gennemsnit af andelen ved uge 96 (dvs. 22,4 %) og uge 144 (dvs. 28,6%)

4.2 Fremskrivning ved brug af transitionssandsynligheder

4.2.1 Ikke-respondenter

Hvis patienterne bevæger sig til at være ikke-respondenter følger patienterne transitionssandsynligheder for ikke-respondenter. Ansøger antager, at ikke-respondenter enten forbliver i samme helbredsstadie, oplever sygdomsprogression eller dør.

4.2.1.1 Datagrundlag ikke-respondenter

Ansøger anvender ekstern litteratur til at estimere transitionssandsynligheder for ikke-respondenter. Ansøger vurderer, at litteraturen vedrørende transitionssandsynligheder baseret på HDV-patienter er sparsom og desuden præget af usikkerhed.

Ansøger anvender derfor ekstern litteratur vedrørende transitionssandsynligheder baseret på HBV-patienter (Bermingham et al. 2015), som ansøger omregner til at være mere repræsentative for HDV-patienter. Omregningerne er baseret på tre studier (Da et al. 2019, Fattovich et al 2000, Alfaite et al. 2020). Fremgangsmåden for omregningerne er beskrevet i afsnit 4.2.1.2, mens litteraturen er beskrevet kort nedenfor.

Bermingham et al. (2015)

Studiet af Bermingham et al. (2015) har til formål at evaluere omkostningseffektiviteten af forskellige lægemidler til behandling af kronisk hepatitis B (HBV) [36].

Forfatterne undersøger dette ved at udvikle en Markov-Model, hvor blandt andet et patientforløb for patienter i placebo-behandling estimeres. Studiet anvender en sammenlignelig modelstruktur som i indeværende vurdering. I Tabel 4-3 fremgår transitionssandsynlighederne fra Bermingham et al. (2015).

Tabel 4-4. Anvendte transitionssandsynligheder for ingen medicinsk behandling i Bermingham et al. (2015)

Anvendelse i indeværende vurdering	Gennemsnitlig årlig sandsynlighed (95 % konfidensinterval)
F_x til F_{x+1} *	5,3 % (2,3 - 11,8 %)
F_x til HCC	0,5 % (0,4 - 0,6 %)
F4 til DCC	5,0 % (2,3 - 9,5 %)
F4 til HCC	2,3 % (1,0 - 4,4 %)
F4 til død	3,7 % (3,0 - 4,4 %)



Anvendelse i indeværende vurdering	Gennemsnitlig årlig sandsynlighed (95 % konfidensinterval)
DCC til HCC	2,9 % (1,0 – 6,3 %)
DCC til LT	1,6 % (0,0 – 20,0 %)
DCC til død	15,6% (11,9 –20,3 %)
HCC til LT	1,6 % (0,0 – 20,0 %)
HCC til død	56,0% (43,0 – 99,0%)
LT til død	21,0% (6,0 – 42,0%)
PLT til død	5,7% (2,0 –11.0%)

* Dette er transitionssandsynligheden fra F0 til F1, F1 til F2, F2 til F3 og F3 til F4.

Da et al. (2019)

Studiet af Da et al. (2019) er en oversigtsartikel, som opsummerer viden om hepatitis D infektioner herunder epidemiologi og prognose på baggrund af en række forskellige videnskabelige artikler [37].

Forfatterne til studiet beskriver, hvordan det er veletableret at patienter med HBV/HDV har en signifikant værre prognose ved leversygdomme sammenlignet med patienter, som har HBV monoinfektion. Fundene fra Da et al. (2019), som er relevante for indeværende vurdering, er opsummeret i Tabel 4-4.

Tabel 4-5. Associerede risiko ved kronisk hepatitis D fra Da et al. (2018)

Klinisk udfald	Estimerede stigning i relativ risiko for patienter med HBV/HDV sammenlignet med HBV monoinfektion.	Antal studier bag estimatet (se specifikke studier i Da et al. (2018))
Cirrhosis	RR: 2 – 3	3
Hepatocellular carcinom	RR: 3 – 6	6
Lever transplantation	RR: 2	1
Hepatic decompensation	RR: 2	1
Dødelighed	RR: 2	4

Tallet markeret med fed er det estimat, som ansøger anvender til at estimere transitionssandsynlighederne.



Fattovich et al. (2000)

Studiet af Fattovich et al. (2000) er et retrospektivt kohortestudie, som undersøger betydningen af hhv. at have eller ikke at have HDV infektion for forekomsten af HCC, dekompenstation af cirrose samt overlevelse hos patienter med hepatitis B-relateret levercirrose. Studiet bygger på data fra 200 patienter med kompenseret HBV-cirrose, som blev fulgt i en medianperiode på 6,6 år [38]. Resultaterne, som er relevante for indeværende vurdering, er præsenteret i Tabel 4-5.

Tabel 4-6. Effekten af hepatitis delta virus (HDV) status på HCC, dekompenisering og overlevelse fra Fattovich et al. (2000)

	HCC: Rate Ratio (95% CI)	Dekompenisering: Rate Ratio (95% CI)	Overlevelse: Rate Ratio (95% CI)
Analyse A:*	3,0 (1,0 – 9,0)	1,4 (0,7 – 2,8)	1,4 (0,5 – 3,8)
Analyse B:**	3,2 (1,0 – 10,0)	2,2 (0,8 – 5,7)	2,0 (0,7 – 5,7)

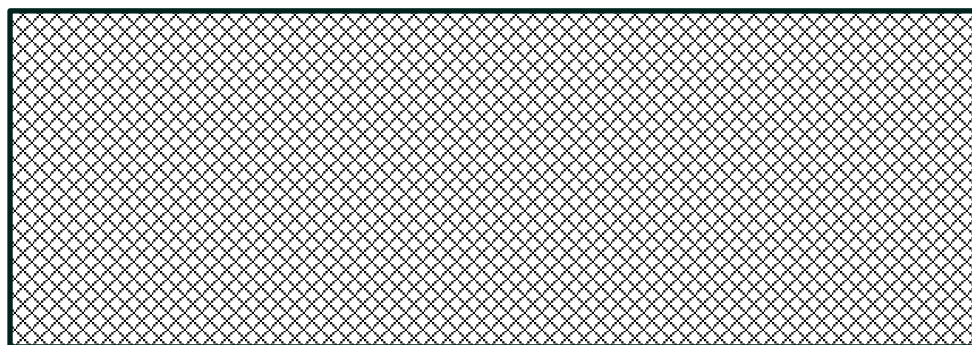
* Justeret for signifikante prognostiske variable, ** Justeret for alle potentielle prognostiske variable. En liste over de signifikante og alle potentielle prognostiske variable kan ses i Fattovich et al. (1999).

Tallet markeret med fed er det estimat, som ansøger anvender til at estimere transitionssandsynlighederne.

Alfaiate et al. (2020)

Studiet af Alfaiate et al. (2020) er et systematisk review, som undersøger kronisk hepatitis D's betydning for at udvikle HCC. Det systematiske review inkluderer 93 studier, hvor 25 er kohortestudier og 68 er case-control studier [39].

Resultaterne af Alfaiate et al. (2020) er præsenteret i Figur 4-1.



Figur 4-1. Resultaterne fra Alfaiate et al. (2020)

4.2.1.2 Beregninger ikke-responder

I Tabel 4-6 præsenteres ansøgers beregninger og de konkrete anvendte RR/HR for hver af transitionssandsynlighederne for ikke-responder. I alle beregningerne antages at risikoen er konstant, dvs. svarende til en eksponentiel fordeling



Table 4-7. Transitionssandsynligheder i den sundhedsøkonomiske model for ikke respondenter

Fra helbredsstadie	Til helbredsstadie	Transitions-sandsynlighed, inkl. beregning	Kilde
F _{x+1}		Fra sandsynlighed til rate $-\ln(1 - 0,053) = 0,545$	Transitionssandsynligheden fra Bermingham et al. (2015) er omregnet ved brug af RR fra Da et al. (2018) vedrørende cirrose.
		Fra HBV til HDV $0,0545 * 3 = 0,1634$	
		Fra rate til sandsynlighed $1 - e^{-0,1634} = 15,07 \%$	
		Fra årlig sandsynlighed til cyklus: $1 - (1 - 0,1507)^{0,46} = 7,26 \%$	
F ₀₋₃	HCC	Fra sandsynlighed til rate $-\ln(1 - 0,005) = 0,005$	Transitionssandsynligheden fra Bermingham et al. (2015) er omregnet ved brug af OR på 2,77 fra Alfaiate et al. (2020) vedrørende risikoen for at udvikle HCC.
		Fra HBV til HDV $0,005 * 2,77 = 0,0139$	
		Fra rate til sandsynlighed $1 - e^{-0,0139} = 1,38 \%$	OR fra Alfaiate et al. (2020) afreportere en OR på 1,28 på tværs af 93 studier, hvor ansøger har anvendt et estimat fra kun prospektive studier på med OR på 2,77.
		Fra årlig sandsynlighed til cyklus: $1 - (1 - 0,0138)^{0,46} = 0,64 \%$	
F ₄	DCC	Fra sandsynlighed til rate $-\ln(1 - 0,050) = 0,0513$	Transitionssandsynligheden fra Bermingham et al. (2015) er omregnet ved brug af RR på 2,2 fra Fattovich et al. (2020) vedrørende risikoen for at udvikle dekompenisering blandt patienter med cirrose.
		Fra HBV til HDV $0,0513 * 2,2 = 0,1128$	
		Fra rate til sandsynlighed $1 - e^{-0,1128} = 10,67 \%$	Fattovich et al. (2020) afreportere en RR på 2,2 (0,8-5,7) når der er justeret for alle potentielle prognostiske variable. Estimater er 1,4 (0,7-2,8) med justering for kun signifikante variable
		Fra årlig sandsynlighed til cyklus: $1 - (1 - 0,1067)^{0,46} = 5,07 \%$	
HCC	Fra sandsynlighed til rate $-\ln(1 - 0,023) = 0,0233$	Transitionssandsynligheden fra Bermingham et al. (2015) er omregnet ved brug af OR på 2,77 fra Alfaiate et al. (2020) vedrørende risikoen for at udvikle HCC.	
	Fra HBV til HDV $0,0233 * 2,77 = 0,0645$		
	Fra rate til sandsynlighed $1 - e^{-0,0645} = 6,24 \%$	OR fra Alfaiate et al. (2020) afreportere en OR på 1,28 på tværs af 93 studier, hvor	



Fra helbredsstadie	Til helbredsstadie	Transitions-sandsynlighed, inkl. beregning	Kilde
		Fra årlig sandsynlighed til cyklus: $1 - (1 - 0,0624)^{0,46} = 2,93 \%$	ansøger har anvendt et estimat fra kun prospective studier på med OR på 2,77.
	Død	Fra sandsynlighed til rate $-\ln(1 - 0,037) = 0,0377$ Fra HBV til HDV $0,0377 * 2,0 = 0,0754$ Fra rate til sandsynlighed $1 - e^{-0,0754} = 7,26 \%$ Fra årlig sandsynlighed til cyklus: $1 - (1 - 0,0726)^{0,46} = 3,42\%$	Transitionssandsynligheden fra Bermingham et al. (2015) er omregnet ved brug af RR på 2,0 fra Fattovich et al. (2020) vedrørende risikoen for at udvikle død blandt patienter med cirrose. Fattovich et al. (2020) afrapportere en RR på 2,0 (0,7-5,7) når der er justeret for alle potentielle prognostiske variable. Estimatet er 1,4 (0,5-3,8) med justering for kun signifikante variable
DCC	HCC	Fra sandsynlighed til rate $-\ln(1 - 0,029) = 0,0294$ Fra HBV til HDV $0,0294 * 2,77 = 0,0815$ Fra rate til sandsynlighed $1 - e^{-0,0815} = 7,83\%$ Fra årlig sandsynlighed til cyklus: $1 - (1 - 0,0783)^{0,46} = 3,69\%$	Transitionssandsynligheden fra Bermingham et al. (2015) er omregnet ved brug af OR på 2,77 fra Alfaiate et al. (2020) vedrørende risikoen for at udvikle HCC. OR fra Alfaiate et al. (2020) afrapportere en OR på 1,28 på tværs af 93 studier, hvor ansøger har anvendt et estimat fra kun prospective studier på med OR på 2,77.
	LT	Fra årlig sandsynlighed til cyklus: $1 - (1 - 0,0155)^{0,46} = 0,72\%$	Ansøger anvender transitionssandsynligheden fra Bermingham et al. (2015).
	Død	Fra årlig sandsynlighed til cyklus: $1 - (1 - 0,156)^{0,46} = 7,53\%$	Ansøger anvender transitionssandsynligheden fra Bermingham et al. (2015).
HCC	LT	Fra årlig sandsynlighed til cyklus: $1 - (1 - 0,0155)^{0,46} = 0,72\%$	Ansøger anvender transitionssandsynligheden fra Bermingham et al. (2015).
	Død	Fra årlig sandsynlighed til cyklus: $1 - (1 - 0,56)^{0,46} = 31,54\%$	Ansøger anvender transitionssandsynligheden fra Bermingham et al. (2015).



Fra helbredsstadie	Til helbredsstadie	Transitions-sandsynlighed, inkl. beregning	Kilde
LT	Død	Fra årlig sandsynlighed til cyklus: $1 - (1 - 0,21)^{0,46} = 10,31\%$	Ansøger anvender transitionssandsynligheden fra Bermingham et al. (2015).
PLT	Død	Fra årlig sandsynlighed til cyklus: $1 - (1 - 0,057)^{0,46} = 2,67\%$	Ansøger anvender transitionssandsynligheden fra Bermingham et al. (2015).

Ansøger antager, at patienter i helbredsstadierne F0-F3 oplever samme dødelighed som baggrundsbefolkningen. Dertil antager ansøger, at 1,13 % af patienterne i F0-F4 opnår spontant HBsAg serokonvertering om året uagtet om patienterne er respondenter eller ikke-respondenter. Patienter, som opnår spontant **HBsAg** seroclearance antages at forblive i samme helbredsstadie, som de kom fra, indtil de dør samt at stoppe evt. behandling med bulevirtid.

Medicinerådets vurdering af transitionssandsynligheder for ikke-respondenter

Omregningerne bygger på en central antagelse om, at patienter med ubehandlet HDV-infektion (men i behandling for deres HBV-infektion) har et markant værre sygdomsforløb end patienter med ubehandlet HBV-infektion. Medicinerådet finder det vanskeligt at validere denne antagelse, men vurderer at dette bidrager til væsentlig usikkerhed. Medicinerådet anvender dog ansøgers antagelser, da det ikke er muligt at finde velunderbygget data til at estimere andre sandsynligheder.

Medicinerådet vurderer ligeledes, at det er meget vanskeligt at vurdere validiteten af transitionssandsynligheder grundet den ekstensive brug af eksterne referencer med forskelle i studiedesigns- og populationer.

Medicinerådet bemærker ligeledes, at flere steder er OR fra Alfaiate et al. (2015) anvendt til at omregne raten for HBV til HDV. Dette bidrager med usikkerhed, da OR udelukkende kan anvendes til at gange på odds og ikke rater. Medicinerådet anvender dog ansøgers tilgang, da transitionssandsynlighederne er i en størrelsesorden, hvor dette vurderes at have mindre betydning.

Medicinerådet bemærker følgende om de anvendte transitionssandsynligheder for ikke-respondenter:

- Den estimerede transitionssandsynlighed for at overgå til et værre fibrosestadie på ca. 15 % om året vurderer Medicinerådet kan være overestimeret. I en følsomhedsanalyse sænkes denne sandsynlighed til at være 10 %.
- Transitionssandsynligheden fra cirrose (F4) til dødelighed på 3,42 % pr. cyklus er forbundet med usikkerhed, da øget risiko for død ved at have cirrose delvist kan tilskrives, at patienterne med cirrose udvikler DCC og HCC, hvorefter de dør. Medicinerådet vurderer, at 3,4 % kan være for højt, og tester i en følsomhedsanalyse betydningen af at sætte denne til 1 % pr. cyklus.



- Transitionssandsynlighederne fra helbredsstadierne med svær leversygdom dvs. HCC, DCC, LT og PLT vurderes at være retvisende, da sandsynlighederne resulterer i at patienterne bruger relativt kort tid i disse helbredsstadier, som Medicinrådet vurderer er klinisk plausibelt (se Tabel 4-5).

4.2.2 Respondenter

Hvis patienterne fordeles til at være respondenter følger patienterne transitionssandsynligheder for respondenter. Ligesom for ikke-respondenter kan respondenter forblive i samme helbredsstadie, opleve forværring af sygdommen eller død, men respondenter kan ligeledes opleve fibrose regression (mens de er i helbredsstadierne F1-F4).

4.2.2.1 Datagrundlag respondenter

Ansøger antager, at respondenter ikke i samme grad oplever sygdomsforværring/død sammenlignet med ikke-respondenter, når patienterne er i stadierne F0-F4. Når patienterne er i helbredsstadierne DCC/HCC/LT/PLT antager ansøger, at respondenter og ikke-respondenter oplever samme sygdomsforværring/dødelighed. For at estimere et patientforløb for respondenter, anvender ansøger transitionssandsynlighederne for ikke-respondenter, som herefter tilskrives en HR/RR baseret på ekstern litteratur.

Den anvendte litteratur undersøger sygdomsprogression/mortalitet mellem patienter med/uden ikke-quantificerbar HDV-RNA. Ved at anvende denne litteratur antager ansøger, at patienter, som opnår kombineret respons, har samme reduktion i sygdomsprogression, som patienter med ikke-quantificerbar HDV-RNA (se afsnit 4.1).

Gish et al. (2023)

Gish et al. (2023) er et systematisk review og metaanalyse med litteratur frem til 15. marts 2023, som undersøger sammenhængen mellem progression af leversygdom og mortalitet blandt patienter hhv. med og uden kvantificerbar HDV-RNA virus i blodet [40].

I den endelige udvælgelse inkluderes 12 publikationer primært fra Europa, men også fra f.eks. Gambia og Taiwan. Studierne var primært retrospektive og er vurderet at være meget heterogene. I alt var der data fra 4.876 patienter på tværs af metaanalyserne, hvor størstedelen var mænd mellem 30,0-52,9 år. Follow-up perioden varierede mellem 3-20 år.

Tabel 4-8. Resultaterne af metaanalysen af Gish et al. (2023)

Klinisk udfald	HR (95 % konfidensinterval)	RR (95 % konfidensinterval)
Kompenseret levercirrose	5,75 (3,67;9,03)	1,74 (1,24;2,45)
	Antal studier: 1	Antal studier: 2



Klinisk udfald	HR (95 % konfidensinterval)	RR (95 % konfidensinterval)
Dekompenseret levercirrose	3,82 (1,60;9,10) Antal studier: 4	2,28 (1,40;3,71) Antal studier: 1
HCC	2,97 (1,87;4,70) Antal studier: 5	1,34 (0,74;2,43) Antal studier: 1
Levertransplantation	7,07 (1,61;30,99) Antal studier: 2	-
Dødelighed	3,78 (2,18;6,56) Antal studier: 4	3,22 (2,06;5,04) Antal studier: 1

Tallene markeret med fed er de estimater, som ansøger anvender til at estimere transitionssandsynlighederne.

Degasperi et al. (2024)

Degasperi et al. (2024) undersøger effekten af bulevirtid på kliniske udfald [41], hvor patienter behandlet med 2 mg. bulevirtid dagligt mellem 2019-2023 sammenlignes med historisk data fra ubehandlede patienter indsamlet mellem 1978-2006 (Romeo et al. (2009)). I alt indgik 176 patienter behandlet for bulevirtid og 140 i kontrol-gruppen.

Incidensen af lever dekomensation var signifikant lavere hos patienter behandlet med bulevirtid sammenlignet med kontrol-gruppen (3,6 % vs. 9,1 %). Raten for nyligt diagnosticeret HCC var ikke statistisk signifikant anderledes imellem de to grupper.

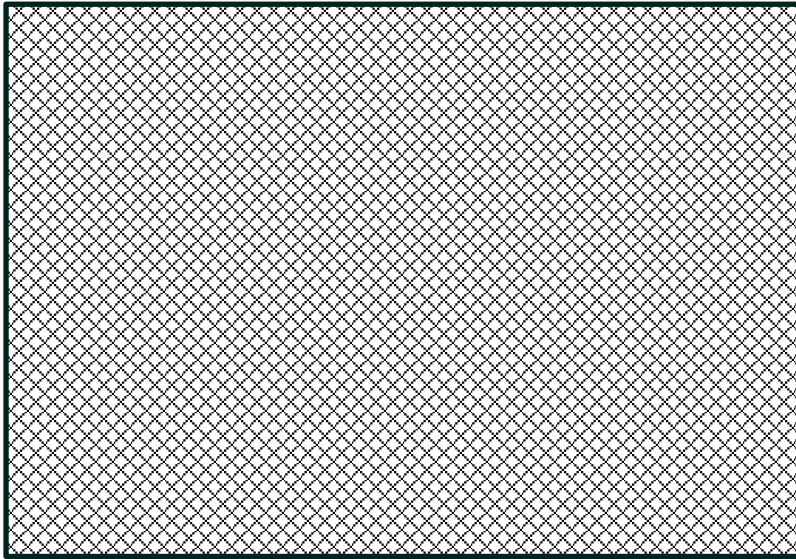
En IPTW-vægtet cox-analyse viste, at patienter behandlet bulevirtid havde en 60 % lavere risiko for at udvikle leverrelateret udfald (HR: 0,38 [95% CI: 0,23;0,62]) sammenlignet med kontrolgruppen. I en IPTW-vægtet Cox-analyse sås en næsten 70 % reduceret hazard for dekompenisering af leveren blandt patienter behandlet med bulevirtid sammenlignet med kontrol-gruppen (HR: 0,32 [95% CI: 0,16;0,63]).

Farci et al. (2004)

Studiet af Farci et al. (2004) har til formål at undersøge langtidseffekten af behandling med interferon α , bl.a. ved at måle fibrosegraden efter endt behandling. Studiepopulationen er patienter med kronisk hepatitis D behandlet med hhv. højdosis interferon α , lav-dosis interferon α og ingen behandling i et RCT, som fandt sted mellem 1987-1991 [27].

Ved sidste opfølgningstidspunkt var der biopsi-prøver for 10 ud af 14 patienter i høj-dosis interferon α -gruppen, 4 ud af 10 i lav-dosis interferon α -gruppen og 1 ud af 10 i kontrol-gruppen. Den store forskel mellem grupperne skyldes primært, at flere i lav-dosis- og kontrol-gruppen udviklede "major clinical complications".

Resultaterne for biopsi-prøverne for højdosis interferon α er vist i Figur 4-1 sammenlignet med baseline-målingen.



Figur 4-2. Forskel i fibrose-stadier mellem baseline og end of follow-up (median: 11,4 år) for patienter behandlet med interferon α i Farci et al. (2004)

Marcellin et al. (2013)

Studiet af Marcellin et al. (2013) har til formål at undersøge effekten af langvarig behandling med tenofovir disoproxil fumarat hos patienter med kronisk hepatitis B med særligt fokus på udvikling af leverfibrose og cirrose [42]. Cirrose var i studiet målt ved brug af Ishak-metoden.

Efter 5 års behandling havde 348 patienter både baseline- og opfølgingsbiopsier. Resultaterne viste, at 87 % af patienterne opnåede histologisk forbedring, og 51 % havde regression af fibrose. Blandt de 96 patienter med cirrose ved baseline havde 71 (74 %) ikke længere cirrose efter 5 års behandling grundet en reducereing af fibrose.

4.2.2.2 Beregninger respondenter

I Tabel 4-8, præsenteres ansøgers beregninger for transitionssandsynlighederne for respondenter. I stadierne HCC, DCC, LT og PLT følger respondenterne de samme transitionssandsynligheder som ikke-respondenter. Disse transitionssandsynligheder er ikke præsenteret i Tabel 4-8, men kan aflæses i Tabel 4-6.

Ansøger anvender en HR for fibroseforværring og dekomensation, som blandt andet er baseret på Desparpergi et al. (2024) og Kamal et al. (2025). Samtidig modelleres fibroseregression ud fra Marcellin et al. (2013) og Farci et al. (2004).

Transitionssandsynlighederne for respondenter er præsenteret i Tabel 4-8.

HR for fibroseforværring og dekomensation

I Desparpergi et al. (2024) fandt forfatterne en HR på 0,32 [95% CI: 0,16;0,63] for dekomensering af leveren blandt patienter behandlet med bulevirtid sammenlignet med kontrol-gruppen. Blandt patienterne behandlet med bulevirtid var 11% ikke-



respondenter, 26 % havde udelukkende virologisk respons, 12 % havde udelukkende ALT-respons og 51% havde kombineret respons. For at beregne HR for patienter med kombineret respons antager ansøger følgende:

- HR for ikke-respondenter er 1, hvorefter ansøger omregner den samlede HR (0,32) til en HR specifikt for patienter med alle former for respons (0,24)
- HR for alle former for respons opdeles herefter afhængig af responsformerne, hvor ansøger antager at risikoen for patienterne med udelukkende ALT-respons eller virologisk respons er 0,26 baseret på Kamal et al. (2025). Ud fra dette beregner ansøger en HR for kombineret respons på 0,22.

Denne HR anvendes både for transitionssandsynlighederne for dekompenisering i F0-F3 og for risikoen for at udvikle DCC i F4-stadiet.

Fibroseregression

Ansøger modellerer fibroseregression baseret på resultater fra Marcellin et al. (2013) og Farci et al. (2004).

Ud fra resultaterne fra Farci et al. (2004) antager ansøger, at 4/6 af patienterne bør have bevæget sig fra F4 til F0 på 11,4 år, hvor patienterne bevæger sig et helbredsstadium hver 2,9 år. Dette er tilsvarende en årlig transitionssandsynlighed på 31,76 %.

I Marcellin var 212 ud af 252 patienter i Ishak-stadierne 1-3 (F1-F2 i METAVIR-systemet) ved baseline. 105 af disse 252 oplevede fibroseregression med en gennemsnitlig tid på 3,9 år per fald i fibrose-score målt ud fra Ishak-systemet. Dette er tilsvarende 5,9 år, når der mappes til METAVIR-systemet, som giver en årlig transitionssandsynlighed på 8,76 %.

I modellen anvender ansøger transitionssandsynligheden fra Farci et al. (2004) til at estimere overgangen fra cirrose til ikke-cirrose (F4 til F3 og F3 til F2), mens Marcellin et al. (2013) anvendes til at estimere regressionen blandt ikke fibrose-patienter (F2 til F1 og F1 til F0).

Tabel 4-9. Transitionssandsynligheder i den sundhedsøkonomiske model for respondenter, som adskiller sig fra transitionssandsynlighederne for ikke-respondenter

Fra helbredsstadium	Til helbredsstadium	Transitions-sandsynlighed, inkl. beregning	Kilde
F ₀₋₃	F _{x+1}	Årlig sandsynlighed ikke-respondenter: 15,07 % Fra sandsynlighed til rate $-\ln(1 - 0,023) = 0,0233$ Fra ikke-respondent til respondent: $0,0233 * 0,22 = 0,0359$	Resultaterne fra Desparperi et al. (2024) omregnet til en HR på 0,22.
		Fra rate til sandsynlighed: $1 - e^{-0,0359} = 3,53 \%$ Fra årlig sandsynlighed til cyklus: $1 - (1 - 0,0353)^{0,46} = 1,65\%$	
	HCC	Årlig sandsynlighed ikke-respondenter 1,38 %	HR på 2,97 (1,87;4,70) for HCC fra Gish et al. (2023) er anvendt, som er omregnet



Fra helbredsstadie	Til helbredsstadie	Transitions-sandsynlighed, inkl. beregning	Kilde
		Fra sandsynlighed til rate $-\ln(1 - 0,0138) = 0,0140$ Fra ikke-respondent til respondent: $0,0140 * 0,34 = 0,0047$ Fra rate til sandsynlighed: $1 - e^{-0,0047} = 0,47 \%$ Fra årlig sandsynlighed til cyklus: $1 - (1 - 0,0047)^{0,46} = 0,22\%$	vha. formlen $1/HR$ til at være 0,34 (0,21;0,53)
	F_{x-1} (ikke for F_0)	Årlig sandsynlighed: 8,76 % Fra årlig sandsynlighed til cyklus: $1 - (1 - 0,0876)^{0,46} = 4,14\%$	Baseret på studiedata fra Marcellin et al. (2013) og antagelser fra ansøger, hvor der estimeres en årlig transitionssandsynlighed på 8,67 %, se afsnit 0.
	F_3	Årlig sandsynlighed: 31,76 % Fra årlig sandsynlighed til cyklus: $1 - (1 - 0,3176)^{0,46} = 16,17\%$	Baseret på studiedata fra Farci et al. (2004) og antagelser fra ansøger, hvor der estimeres en årlig transitionssandsynlighed på 31,76 %, se afsnit 0.
	DCC	Årlig sandsynlighed ikke-respondenter 10,67 % Fra sandsynlighed til rate $-\ln(1 - 0,1067) = 0,1128$ Fra ikke-respondent til respondent: $0,1128 * 0,22 = 0,0248$ Fra rate til sandsynlighed: $1 - e^{-0,0238} = 2,45 \%$ Fra årlig sandsynlighed til cyklus: $1 - (1 - 0,0245)^{0,46} = 1,14\%$	Resultaterne fra Desparperi et al. (2024) omregnet til $HR=0,22$.
F_4	HCC	Årlig sandsynlighed ikke-respondenter 6,24 % Fra sandsynlighed til rate $-\ln(1 - 0,0138) = 0,0644$ Fra ikke-respondent til respondent: $0,0644 * 0,34 = 0,0219$ Fra rate til sandsynlighed: $1 - e^{-0,0219} = 2,15 \%$ Fra årlig sandsynlighed til cyklus: $1 - (1 - 0,0215)^{0,46} = 1,00\%$	HR på 2,97 (1,87;4,70) for HCC fra Gish et al. (2023) er anvendt, som er omregnet vha. formlen $1/HR$ til at være 0,34 (0,21;0,53)
	Død	Årlig sandsynlighed ikke-respondenter 7,26 % Fra sandsynlighed til rate $-\ln(1 - 0,0726) = 0,0754$ Fra ikke-respondent til respondent: $0,0754 * 0,26 = 0,0196$ Fra rate til sandsynlighed: $1 - e^{-0,0196} = 1,98 \%$	HR på 3,78 (2,18;6,56) for dødelighed fra Gish et al. (2023) er anvendt, som er omregnet vha. formlen $1/HR$ til at være 0,26 (0,15;0,46).



Fra helbredsstadie	Til helbredsstadie	Transitions-sandsynlighed, inkl. beregning	Kilde
--------------------	--------------------	--	-------

Fra årlig sandsynlighed til cyklus:
 $1 - (1 - 0,0198)^{0,46} = 0,92\%$

Medicinrådets vurdering af transitionssandsynligheder for respondenter

Medicinrådet vurderer, at transitionssandsynlighederne for respondenter ligeledes er forbundet med væsentlig usikkerhed.

Medicinrådet vurderer, at der er mindre usikkerhed forbundet med anvendelsen af Gish et al. (2023) til at estimere den reducerede risiko for HCC og fibroseværing hos respondenter end, hvis den er baseret på Dasparperi et al. (2024) og Kamal et al. (2025). Medicinrådet vurderer dette da:

- Formålet med reviewet af Gish et al. (2023) var at estimere sammenhængen mellem ikke-kvantificerbar HDV RNA og kvantificerbar RNA på en række forskellige kliniske outcomes, som vurderes at være mere sammenlignelig med anvendelsen i den sundhedsøkonomiske model.
- Kontrolgruppen i Dasparperi et al. (2024) er en historisk kohorte baseret på ubehandlede patienter indsamlet mellem 1978-2006, som sammenholdes med patienter behandlet med bulevirtid i 2019-2023. Medicinrådet vurderer, at sammenligneligheden mellem grupperne er præget af væsentlig usikkerhed.

Derfor anvendes en HR på 0,38 i stedet for 0,22 til beregning af transitionssandsynligheden for fibroseforværring for respondenter, og en HR på 0,26 for transitionssandsynligheden for dekompenisering af leveren blandt cirrose-patienter. I følsomhedsanalyser tester Medicinrådet betydningen af, at anvende en HR på hhv. 0,28 og 0,48 til at estimere transitionssandsynligheden for fibroseforværring.

Medicinrådet vurderer, at den anvendte transitionssandsynlighed for fibroseregression blandt patienter i F4 og F3 på 31,8 % om året er overvurderet. Transitionssandsynligheden er baseret på et meget sparsomt datagrundlag (6 patienter), som dertil var i behandling med interferon og ikke bulevirtid. I Medicinrådet hovedanalyse anvendes samme transitionssandsynlighed for fibroseregression for både cirrose-patienter og patienter med fibrosescore F1-F3 (dvs. 8,76 % om året). Dette estimat er dog stadig forbundet med væsentlig usikkerhed blandt andet, da estimatet er baseret på HBV patienter og ikke HDV patienter. Medicinrådet vurderer, at der kan være stor forskel på progression for HDV versus HBVmono blandt andet grundet forskelle i recidivrater mellem HDV og HBV-patienter. I følsomhedsanalyser tester Medicinrådet betydningen af, at anvende transitionssandsynligheder på hhv. 6,76 % og 10,76 % for fibroseregression i helbredsstadierne F1-F4.

Medicinrådet bemærker, at det ligeledes ikke er inkluderet cirrose-regression for ikke-respondenter, som Medicinrådet vurderer ikke er klinisk plausibelt (se afsnit 2.4).



4.3 Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser

I Tabel 4-9 ses den modellerede tid i hvert helbredsstadie for hver behandlingsarm i ansøgers hovedanalyse og tilsvarende traces i Figur 4-2.

Heraf fremgår det, at patienterne i bulevirtid-armen i ansøgers analyse primært vinder leveår i stadie F0-F2, mens tiden i de resterende helbredsstadier er sammenlignelige mellem de to behandlingsarme (undtagen i F4, hvor BSC-armen opholder sig markant længere). Patienter i bulevirtid-armen vinder mange leveår sammenlignet med BSC-armen grundet langsommere sygdomsprogression og at en større andel oplever fibrose fibroseregression.

Tabel 4-10. Ansøgers analyse: Modellerede gennemsnit i år, ikke-diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrundsdødelighed

	Bulevirtid	BSC-armen	Forskel
Totale leveår	27,03	15,05	11,98
Leveår i F0	5,34	0,18	5,16
Leveår i F1	5,05	0,17	4,88
Leveår i F2	8,95	3,95	5,01
Leveår i F3	3,38	3,96	-0,58
Leveår i F4	2,98	4,50	-1,52
Leveår i DCC	0,72	1,35	-0,63
Leveår i HCC	0,39	0,56	-0,17
Leveår i LT	0,01	0,01	-0,01
Leveår i PLT	0,22	0,37	-0,16
Behandlingsvarighed bulevirtid	10,77	NA	10,77

Medicinerådets vurdering af de fremskrevne patientbevægelser

Medicinerådet vurderer, at den modellerede tid i de forskellige helbredsstadier er behæftet med betydelig usikkerhed på grund af usikkerhederne i transitionssandsynlighederne (se afsnit 4).



Den modellerede tid i hvert helbredsstadie efter implementeringen af Medicinrådets ændringer kan ses i Tabel 4-10 og Tabel 4-11 for hhv. scenariet, hvor kombineret respons eller ikke-quantificerbart HDV-RNA niveau anvendes til at bestemme andelen af respondenter.

Markov-Traces baseret på Medicinrådets scenarieanalyser fremgår af Figur 4-2, hvor forskellen mellem ansøgers base-case og Medicinrådets analyser kan aflæses.

Forskellen mellem Medicinrådets scenarieanalyser er udelukkende, hvor stor en andel af patienter som tilskrives at være respondenter (primært i bulevirtid-armen). Når færre patienter tilskrives at være respondenter bliver tiden i hvert helbredsstadie mere sammenligneligt mellem de to behandlingsarme.

De primære forskelle mellem ansøgers hovedanalyse og Medicinrådets to hovedanalyser er: 1) transitionssandsynligheden for fibroseregression blandt respondenter, og 2) hvordan respons defineres. Begge forskelle leder til, at patienterne i bulevirtid-armen vinder færre leveår i F0-F2 sammenlignet med BSC-armen.

Tabel 4-11. Medicinrådets scenarieanalyse 1, hvor kombineret respons anvendes til at bestemme, hvilke patienter som er respondenter: Modellerede gennemsnit i år, ikke-diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrundsdødelighed

	Bulevirtid	BSC-armen	Forskel
Totale leveår	24,40	14,96	9,43
Leveår i F0	2,56	0,09	2,48
Leveår i F1	3,10	0,11	2,99
Leveår i F2	6,70	3,87	2,83
Leveår i F3	5,47	4,03	1,44
Leveår i F4	4,99	4,57	0,42
Leveår i DCC	0,89	1,36	-0,47
Leveår i HCC	0,43	0,56	-0,13
Leveår i LT	0,01	0,01	0,00
Leveår i PLT	0,25	0,37	-0,12
Behandlingsvarighed bulevirtid	9,96	NA	9,96

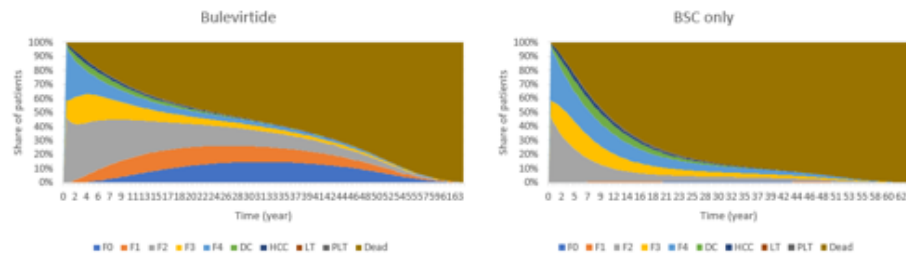


Tabel 4-12. Medicinrådets scenarieanalyse 2, hvor ikke-kvantificerbart HDV-RNA niveau anvendes til at bestemme, hvilke patienter som er respondenter: Modellerede gennemsnit i år, ikke-diskonterede estimer, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrundsdødelighed

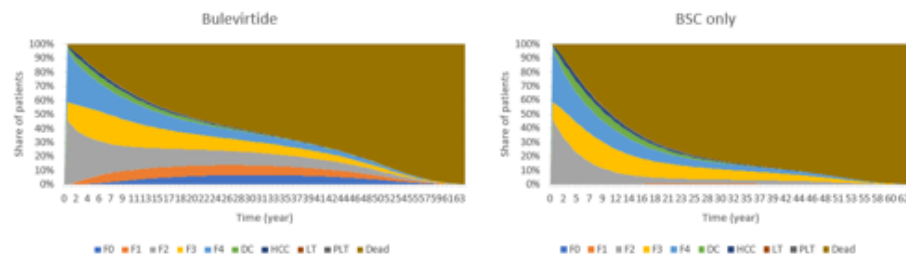
	Bulevrtid	BSC-armen	Forskel
Totale leveår	19,21	14,63	4,58
Leveår i F0	1,19	0,00	1,19
Leveår i F1	1,44	0,00	1,44
Leveår i F2	5,16	3,77	1,39
Leveår i F3	4,70	3,98	0,72
Leveår i F4	4,75	4,55	0,19
Leveår i DCC	1,14	1,37	-0,23
Leveår i HCC	0,50	0,56	-0,06
Leveår i LT	0,01	0,01	0,00
Leveår i PLT	0,32	0,38	-0,06
Behandlingsvarighed bulevrtid	4,00	0,00	4,00



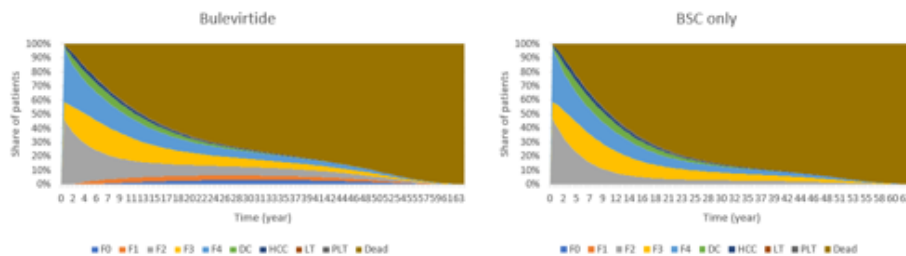
Ansøgers Trace



Medicinrådets scenarie 1: Kombineret respons



Medicinrådets scenarie 2: ikke-quantificerbart HDV-RNA



Figur 4-3. Forskellen i Markov Traces mellem Medicinrådets scenarier og ansøger

5. Helbredsrelateret livskvalitet

5.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Ansøger har afrapporteret HRQoL med EQ-5D-3L fra MYR301-studiet mappet til EQ-5D-5L og Kaushik et al. (2024), se Tabel 5-7. Desuden har ansøger indsendt HRQoL for et symptom- og sygdomsspecifikt instrument: 'Fatigue Severity Scale' (FSS) og 'The Hepatitis Quality of Life Questionnaire' (HQLQ), som blev indsamlet parallelt med EQ-5Q jf. studieprotokollen.



Instrumentet EQ-5D-5L anvendes til beregning af nytteværdier, se afsnit 5.2. Data fra de andre spørgeskemaer viser overordnet de samme tendenser, som EQ-5D data, og de gennemgås derfor ikke i de følgende afsnit. Der henvises til ansøgers ansøgning for gennemgang heraf.

Tabel 5-1. Oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet

Instrument	Median opfølgningstid og data-cut	Anvendelse	Kilde	Henvisning til beskrivelse
EQ-5D-3L omregnet til EQ-5D-5L	Median opfølgningstid: Bulevritid-armen: 240 uger (144 uger med behandling) BSC-armen: 48 uger	Effekt samt beregning af nytteværdier for helbredsstadierne F0-F4. Instrumentet er mappet fra EQ-5D-3L til EQ-5D-5L med danske præferencevægte.	MYR301	Afsnit 5.1.1
EQ-5D-3L omregnet til EQ-5D-3L	-	Beregning af nytteværdier for helbredsstadierne: DCC, HCC, LT og PLT Instrumentet er mappet fra EQ-5D-3L med UK præferencevægte til EQ-5D-5L med danske præferencevægte ved brug af Torkilseng et al. (2025)	Kaushik et al. (2024) Torkilseng et al. (2025)	Afsnit 5.1.2

5.1.1 EQ-5D-3L (MYR301-studiet)

5.1.1.1 Instrument og studiedesign

EQ-5D-3L blev anvendt til at måle HRQoL, jf. studieprotokollen MYR301.

5.1.1.2 Dataindsamling

Dataindsamlingstidspunkterne for patienterne behandlet med bulevritid ved baseline og under behandling var i uge 24, 40, 72, 96, 144, samt efter planlagt behandlingsophør i uge 192 og 240. For BSC-armen blev livskvalitet indsamlet ved baseline og uge 24, 40 og 48. Efter uge 48 skiftede patienter til behandling med bulevritid (10 mg/dag), se afsnit



3.2.1. Alle dataindsamlings tidspunkter var prædefinerede i studieprotokollen. Besvarelsesandel ved de forskellige prædefinerede tidspunkter er opgjort i Tabel 5-2 (bulevritid) og Tabel 5-3 (BSC).

Tabel 5-2. Overblik over besvarelser af EQ-5D-3L for patienter behandlet med bulevritid 2 mg i MYR301-studiet. I alt blev 49 patienter randomiseret til behandling med bulevritid 2 mg

Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
Baseline	49	49	100 % (49/49)	100 % (49/49)
Uge 24	49	48	98,0 % (48/49)	98,0 % (48/49)
Uge 40	49	44	89,8 % (44/49)	89,8 % (44/49)
Uge 48	48	47	97,9 % (47/48)	95,9 % (47/49)
Uge 72	48	46	95,8 % (46/48)	93,9 % (46/49)
Uge 96	47	47	100 % (47/47)	95,9 % (47/49)
Uge 144	45	45	100 % (45/45)	91,8 % (45/49)
Uge 192	35	35	100 % (35/35)	71,4 % (35/49)
Uge 240	28	28	100 % (28/28)	57,1 % (28/49)

*Antal patienter "at risk": Patienter, der ikke er døde eller censoreret før tidspunkt t og dermed forventes at udfylde spørgeskemaet. Patienter, der er ophørt behandling skal tælles med.

**Andel besvarelser ud af patienter "at risk" på tidspunkt t = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter "at risk" på tidspunkt t.

***Andel besvarelser siden randomisering = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter ved randomisering.

Tabel 5-3. Overblik over besvarelser af EQ-5D-3L for patienter behandlet med BSC i MYR301-studiet. I alt blev 51 patienter randomiseret til behandling med BSC

Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
Baseline	51	51	100 % (51/51)	100 % (51/51)
Uge 24	50	47	94,0 % (47/50)	92,2 % (47/51)
Uge 40	50	48	96,0 % (48/50)	94,1 % (48/51)
Uge 48	50	50	100 % (50/50)	98,0 % (50/51)



*Antal patienter "at risk": Patienter, der ikke er døde eller censoreret før tidspunkt t og dermed forventes at udfylde spørgeskemaet. Patienter, der er ophørt behandling skal tælles med.

**Andel besvarelser ud af patienter "at risk" på tidspunkt t = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter "at risk" på tidspunkt t.

***Andel besvarelser siden randomisering = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter ved randomisering.

Overordnet set er besvarelsesandelene meget høje til alle tidspunkter i aktiv behandling. Medicinrådet anser derfor besvarelserne som repræsentative for populationen i MYR301.

5.1.1.3 Resultater

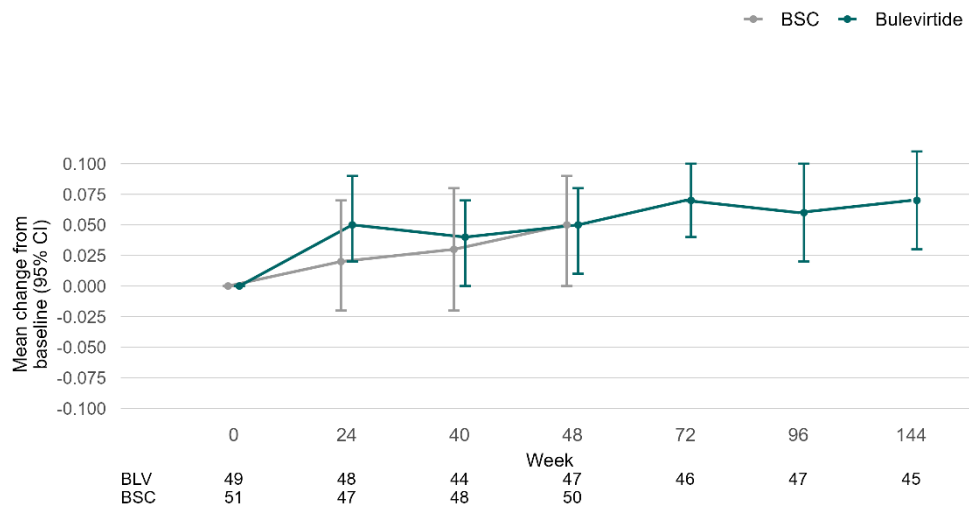
Ansøger har indirekte mappet resultaterne fra EQ-5D-3L i MYR301-studiet til EQ-5D-5L med danske præferencevægte. Det er de mappede resultater, som præsenteres i indeværende afsnit. Ansøger har udelukkende afrapporteret helbredsrelateret livskvalitet på EQ-5D-5L index-score og ikke VAS-score.

Resultaterne for udviklingen af index-score i de to behandlingsarme samt forskellen behandlingsarmene imellem er afrapporteret i Tabel 5-4 og Figur 5-1.

Tabel 5-4. Gennemsnitlig EQ-5D-5L score for patienter behandlet med bulevirtid 2 mg og BSC i MYR301-studiet, samt forskellen mellem de to behandlingsarme

Tidspunkt	Bulevirdid 2 mg	BSC	Forskel
	Gennemsnit (SE)	Gennemsnit (SE)	Forskel (95 % CI)
Baseline	0,86 (0,02)	0,83 (0,02)	0,03 (-0,02 – 0,08)
Uge 24	0,92 (0,01)	0,85 (0,02)	0,07 (0,02 – 0,12)
Uge 40	0,91 (0,02)	0,87 (0,02)	0,04 (-0,02 – 0,10)
Uge 48	0,91 (0,01)	0,88 (0,02)	0,03 (-0,01 – 0,07)
Uge 72	0,93 (0,01)	IA	-
Uge 96	0,93 (0,02)	IA	-
Uge 144	0,94 (0,02)	IA	-

IA = Ikke afrapporteret



Figur 5-1. Udviklingen for EQ-5D-5L index score fra MYR301-studiet (mappet fra EQ-5D-3L til EQ-5D-5L med danske præferencevægte) afrapporteret som gennemsnitlig ændring fra baseline

Ud fra Tabel 5-4 og Figur 5-1 ses det, at patienter behandlet med bulevirtid 2 mg havde sammenlignelige index-score med patienter behandlet med BSC. Der ses dog en lille statistisk signifikant forskel ved uge 24, hvor HRQoL var lidt højere i bulevirtid-armen.

5.1.2 EQ-5D-3L (Kaushik et al. (2024))

5.1.2.1 Instrument og studiedesign

Studiet af Kaushik et al. (2024) er et systematisk review og metaanalyse, som har til formål at identificere og syntetisere nytteværdier for forskellige helbredsstadier for patienter med hepatitis B, C og D [43].

5.1.2.2 Dataindsamling

Forfatterne foretog en systematisk litteratursøgning med litteratur fra databaserne EMBASE og MEDLINE, hvor forfatterne inkluderede litteratur frem til Maj 2023.

Inklusionskriterierne for studierne var følgende:

- Patienter over 18 år.
- Omhandler kronisk hepatitis B, C eller D.
- Studierne var baseret på en population fra USA, UK, Europa, Canada, Australien eller New Zealand.

Helbredsstadierne inkluderende i artiklen er F0-F4, DC, HCC, LT og PLT i tråd med helbredsstadierne beskrevet i afsnit 2.4. Tidligere er helbredsstadierne F0-F3 blevet klassificeret ud fra mild, moderat, asymptomatisk og symptomatisk sygdom, som blev mappet til F0-F3 ud fra reglerne præsenteret i tabel 1 i publikationen [43].

Studier, som ligeledes afrapporterede usikkerheder vedrørende estimerne, blev inkluderet i metaanalysen.



I alt identificerede forfatterne 1007 potentielt relevante studier, hvorfra forfatterne efter screening af artiklerne endte på 36 artikler, hvoraf kun 24 artikler afrapporterede usikkerheder vedrørende estimerne og dermed var inkluderet i metaanalysen.

Forfatterne fandt ingen publikationer, som afrapporterede nytteværdierne for helbredsstadierne blandt patienter med hepatitis D.

5.1.2.3 Resultater

Resultaterne fra metaanalyserne er præsenteret i Tabel 5-5 for kronisk hepatitis B.

Tabel 5-5. Resultaterne fra metaanalysen fra Kaushik et al. (2024) baseret på kronisk hepatitis B

Helbredsstadie	EQ-5D-3L:	Alle instrumenter
F0-F3	0,90 (0,86-0,93) n = 3	0,84 (0,78-0,90) n = 8
F4	0,88 (0,85-0,92) n = 1	0,77 (0,65-0,89) n = 3
DCC	0,73 (0,39-1,00) n = 1	0,35 (0,31-0,40) n = 3
HCC	0,81 (0,67-0,94) n = 1	0,49 (0,23-0,75) n = 3
LT	-	0,57 (0,51-0,62) n = 2
PLT	0,84 (0,77-0,91) n = 1	0,67 (0,62-0,72) n = 2

Ud fra Tabel 5 5 ses det, at der er stor forskel på livskvaliteten afhængig af om den udelukkende er baseret på EQ-5D-3L eller alle instrumenter blandt patienter med kronisk hepatitis B. Generelt er livskvaliteten vurderet som værende højere, hvis kun EQ-5D-3L anvendes, hvor der ikke er markant forskel på nytteværdierne mellem stadierne med tilgængelige nytteværdier. I analyserne, hvor forskellige instrumenter anvendes til at måle livskvalitet, ses et markant fald i nytte mellem F0-F3/F4 og de resterende helbredsstadier, og nytteværdien ved DCC er markant lavere end ved HCC.

5.1.3 Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

Resultaterne tyder på, at der ikke er dokumenterbar forskel i helbredsrelateret livskvalitet mellem bulevirtid og BSC. Der er en statistisk signifikant forskel ved 24 uger, men dette kan ikke tolkes som dokumentation for en effekt af bulevirtid, da sammenligningen ved 24 uger ikke var prædefineret og ikke justeret for multiplicitet, og kan derfor lige så godt repræsentere et tilfældigt fund. Dette støttes af, at der ikke er noget der tyder på forskel ved hverken 40 eller 48 ugers opfølgning. Det er dog væsentligt at bemærke, at data fra det andet anvendte spørgeskema i MYR301 (HQLQ) viste samme tendens til en positiv effekt hos patienter behandlet med bulevirtid, hvilket styrker at bulevirtid kan medføre en øget livskvalitet.

Open label studiedesign medfører dog en høj risiko for bias ved patientrapporterede effektmål, hvilket gælder både resultaterne for EQ5D3L og HQLQ (se afsnit 3.6).



Overordnet viste Kaushik et al. (2024), at der ikke er stor forskel i HRQoL for patienter med hepatitis B i F0-F4, når livskvalitet er målt ud fra EQ-5D-3L. Der ses dog et fald i HRQoL målt på EQ-5D-3L for patienter med HCC og i tiden efter, at patienterne har fået foretaget en levertransplantation. Der ses et markant fald i helbredsrelateret livskvalitet for patienter med DCC. Medicinrådet vurderer, at disse mønstre i helbredsrelateret livskvalitet er klinisk plausible også for patienter, som har hepatitis D.

5.2 Nytteværdier

5.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier

De estimerede nytteværdier er baseret på patientdata fra MYR301-studiet, samt nytteværdier fra det eksterne studie Kaushik et al. (2024). Grundlaget for beregningen af nytteværdierne er beskrevet i Tabel 5-6. Nyttværdierne er aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning, så nytteværdierne er aftagende med alderen som følge af den øgede sygelighed og funktionsnedsættelse, der generelt kan være forbundet med en stigende levealder.

Tabel 5-6. Grundlag for estimering af nytteværdier

Instrument	Præferencevægte	Kilde	Kort beskrivelse
EQ-5D-5L	DK	MYR301-studiet [20]	Fra samme studie, der informerer klinisk effekt og sikkerhed. Mappet fra EQ-5L-3L (UK) til EQ-5D-5L (DK).
EQ-5D-5L	DK	Kaushik et al. (2024) [44] Torkilseng et al. (2025)	Identificeret i systematisk litteratursøgning Mappet fra EQ-5L-3L (UK) til EQ-5D-5L (DK) ved brug af Torkilseng et al. (2025).

Anvendelsen af MYR301-studiet

Ansøger anvender studiedata for MYR301 til at estimere stadi- og responspecifikke nytteværdier for helbredsstadierne F0-F4. For at kunne knytte livskvalitetsmålingerne til helbredsstadierne skulle patienterne både have fået foretaget en biopsi og måling af EQ-5D-3L ved samme indsamlingstidspunkt. Biopsier kun blev foretaget for patienterne ved baseline og ved follow-up i uge 48 jf. studiets protokol. Tendenserne for missing for patienter, som kunne danne grundlag for estimeringen af nytteværdier er præsenteret i afsnit 5.2.1

Ansøger har anvendt indirekte mapping fra EQ-5D-3L indsamlet i MYR301 til EQ-5D-5L ved brug af en valideret mappingalgoritme [45]. Besvarelsene er efterfølgende konverteret til nytteværdier med danske præferencevægte.



Anvendelsen af Kaushik et al. (2024)

I MYR301 blev der ikke indsamlet helbredsrelateret livskvalitetsbesvarelser, som kan konverteres til nytteværdier for helbredsstadierne DCC, HCC, LT og PLT. I stedet har ansøger anvendt litteraturbaserede nytteværdier baseret på UK-præferencevægte fra det systematiske review og metaanalyse af Kaushik et al. (2024).

De anvendte nytteværdier er herefter mappet fra EQ-5D-3L med UK-præferencevægte til EQ-5D-5L med danske præferencevægte. Nytteværdierne er herefter konverteret til EQ-5D-5L med danske præferencevægte ved brug af Torkilseng et al. (2025) [46]

5.2.1 Tendenser i missing for besvarelserne, som indgår i estimeringen af nytteværdierne fra MYR301

Ansøger anvender studiedata for MYR301 til at estimere stadiet- og respons-specifikke nytteværdier, hvor kun patienter med en biopsi og måling af EQ-5D-3L fra samme tidspunkt kunne indgå i estimeringen af nytteværdierne. Patienterne fik kun tilbudt at få foretaget en biopsi ved baseline og ved follow-up i uge 48 jf. studiets protokol. Deltagelse i studiet krævede ikke, at deltagerne fik foretaget en biopsi.

Tabel 5-7. Overblik over besvarelser fordelt på helbredsstadier fordelt på, hvorvidt deltagerne var respondenter eller ikke-respondenter

Helbredsstadie	Antal besvarelser i helbredsstadiet N	Antal patienter, der har afgivet minimum én besvarelse i helbredsstadiet N
F0: Ikke respondenter	14	13
F0: Respondenter	6	6
F1: Ikke respondenter	36	32
F1: Respondenter	4	4
F2: Ikke respondenter	34	30
F2: Respondenter	4	4
F3: Ikke respondenter	11	10
F3: Respondenter	1	1
F4: Ikke respondenter	2	1
F4: Respondenter	1	1
Manglende biopsi: Ikke respondenter	77	46
Manglende biopsi: Respondenter	7	7



I alt var det muligt med 174 målinger for ikke-responderter henover målingstidspunkterne, hvor der var 97 målinger blandt ikke-responderter (55,7 %) og 77 (44,3 %) havde missing. Tilsvarende var det muligt med 23 målinger for responderter, hvor der var 16 målinger for responderter (69,6 %) og 7 med missing (30,4 %).

5.2.2 Beregning af nytteværdier

Beregningerne for stadierne F0-F4

Ansøger anvender stadi- og respons-specifikke nytteværdier. Ansøger vurderer på baggrund af egen klinisk ekspert, at livskvalitet ikke kun afhænger af fibroestadiet, men også af reduceret virusmængde og lavere inflammationsniveauer, da dette vil have betydning for bl.a. træthed. Ansøger beskriver ligeledes, at et studie med hepatitis C patienter viste højere livskvalitet blandt responderter sammenlignet med ikke responderter inden patienterne nåede et tidspunkt, hvor de oplevede fibroseregression.

Ansøger antager, at manglende data er missing-at-random (MAR) og anvender en *mixed model for repeated measurements (MMRM)*, hvor der tages højde for, at hver patient kan besvare spørgeskemaet flere gange. Ansøger argumenterer for, at det er rimeligt at antage, at manglende data er MAR, da alternativet er imputationsmodeller, som kræver viden om mekanismerne bag antallet af patienter med manglende besvarelser, hvilket ikke har været muligt for ansøger at belyse.

Ansøger har anvendt en regressionsmodel, hvor helbredsstadierne F0-F4 og hvorvidt patienterne er responderter eller ej, er inkluderet som forklarende variable. Herfra er den gennemsnitlige nytteværdi for hvert helbredsstadium for responderter og ikke-responderter beregnet.

$$\text{Nytteværdi}_{it} = \alpha + \beta_1 \times \text{Baseline nytteværdi}_i + \beta_2 \times \text{helbredsstadium}_{F0-F4} + \beta_3 \times \text{kombineret respons}_i + \varepsilon_i$$

Regressionsligningens koefficienter er præsenteret i Tabel .

Tabel 5-8. Koefficienterne i MMRM-modellen, som anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse til at estimere nytteværdier for F0-F4

	Estimat	Standardafvigelse
α	0,428	0,073
Baseline nytteværdi	0,577	0,077
F0 (reference)	-	-
F1	-0,047	0,025
F2	-0,065	0,026
F3	-0,037	0,035
F4	-0,079	0,056
Kombineret respons	0,041	0,025



Fald i nytte ved tilbagefald

Ansøger har desuden inkluderet et fald i nytte for patienter, som får et tilbagefald efter at være stoppet i bulevirtid-behandling. Ansøger inkluderer ligeledes et fald i nytte for patienter, som oplever neutropeni, trombocytopeni og leukopeni ved af et eksternt studie af Hvidberg et al. (2023) [47]. Ansøger forventer, at uønskede hændelser vil medføre et fald i helbredsrelateret livskvalitet, som er forskelligt i de to behandlingsarme, idet der er rapporteret forskelle i uønskede hændelser armene imellem.

5.2.3 Resultater for nytteværdier

De anvendte nytteværdier i ansøgers hovedanalyse er præsenteret i Tabel 5-9.

Tabel 5-9. Anvendte nytteværdier i ansøgers hovedanalyse

	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
Ikke-responderter			
F0	0.918 (0.875 - 0.961)		
F1	0.871 (0.842 - 0.900)		
F2	0.853 (0.824 - 0.883)	EQ-5D-3L mapped til 5L, DK	MYR301 Afsnit 5.1.1 og 5.2.2
F3	0.881 (0.828 - 0.934)		
F4 (CC)	0.840 (0.734 - 0.945)		
Responderter			
F0	0.959 (0.906 - 1)		
F1	0.912 (0.859 - 0.964)		
F2	0.894 (0.842 - 0.947)	EQ-5D-3L mapped til 5L, DK	MYR301 Afsnit 5.1.1 og 5.2.2
F3	0.922 (0.851 - 0.993)		
F4 (CC)	0.881 (0.772 - 0.989)		
Uanset respons			
DCC	0.738 (0.681 – 0.795)	EQ-5D-3L mapped til 5L, DK ved brug af Torkilseng et al. (2025)	Kaushik et al. (2024) Afsnit 5.1.2
HCC	0.816 (0.762 – 0.871)		
LT	0.701 (0.672 – 0.730)		



	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
PLT	0.824 (0.789 – 0.858)		
Fald i helbredsrelateret livskvalitet			
Neutropenia	0.014 [NR]		
Thrombocytopenia	0.014 [NR]	EQ-5D-3L, DK	Hvidberg et al. (2023) Afsnit 5.2.2
Leukopenia	0.014 [NR]		

5.2.4 Medicinrådets vurdering af nytteværdier

Medicinrådet vurderer, at det er meningsfuldt at ansøger anvender stadiespecifikke nytteværdier, da der forventes at være forskel i livskvaliteten mellem hhv. at være i hhv. F0-F4 og de resterende helbredsstadier. Forskellen i den helbredsrelaterede livskvalitet mellem helbredsstadierne F0-F4 vurderes ikke at være betydende, som yderligere understøttes af punkttestimaterne fra MYR301.

Medicinrådet vurderer, at ansøgers anvendelse af respondent-specifikke nytteværdier er meningsfuldt. I en følsomhedsanalyse undersøges betydningen af at anvende ikke-respondent specifikke nytteværdier, hvor nytteværdierne er som følger for F0-F4: 0,93, 0,88, 0,86, 0,88 og 0,85. Beregningerne bag disse nytteværdier kan aflæses af ansøgningen.

Medicinrådet vurderer dog, at nytteværdierne baseret på patientdata fra MYR301-studiet generelt er forbundet med stor usikkerhed, da nytteværdierne er baseret på relativt få besvarelser og dertil at, der er mange med manglende besvarelser af EQ-5D-3L/biopsi. Medicinrådet vurderer, at der er en risiko for, at de patienter, der har besvaret spørgeskemaet ikke er sammenlignelige med dem, som ikke har besvaret spørgeskemaet, om end konsekvenserne heraf ikke kan retningsbestemmes. Baseline karakteristika for patienter med og uden besvarelser er dog overordnede sammenlignelige.

Medicinrådet anvender ansøgers nytteværdier for helbredsstadierne DCC, HCC, PLT og LT, da de vurderes værende klinisk plausible. Nyttværdierne fra Kaushik et al. (2024) er dog ligeledes behæftet med usikkerhed, da der kan være forskelle i nytteværdier afhængig af om patienterne er HBV- eller HDV-patienter. Medicinrådet vurderer ligeledes, at brugen af Torkilseng et al. (2025) til at konvertere EQ-5D-3L med UK-præference vægte til EQ-5D-5L med DK-præference vægte, er behæftet med væsentlig usikkerhed. Datagrundlaget og den eksterne validering af mapping algoritmen er baseret på patienter, som er i behandling med immunterapi, hvorfor sammenligneligheden mellem den indeværende population er minimal. Samtidig bemærker Medicinrådet, at mapping algoritmen anvender dobbeltmapping og derved akkumulerer usikkerheden. Dog vurderer Medicinrådet, at de mappede nytteværdier giver bedre klinisk mening



sammenlignet med de ikke-mappede, hvorfor Medicinrådet anvender ansøgers antagelse.

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til at modellere fald i nytte ifm. uønskede hændelser, da dette har minimal betydning for resultaterne.

6. Omkostninger

6.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP).

Ansøger antager, at alle patienter vejer over 35 kg, hvormed de skal have en daglig dosis på 2 mg bulevirtid (se afsnit 3.3.2). Ansøger antager ingen spild og deling af hætteglas, da den anbefalede dosis svarer til et hætteglas.

Da best supportive care (BSC) ved HDV ikke omfatter nogen aktiv behandling, har ansøger ikke inkluderet lægemiddelomkostninger for patienter, der alene modtager BSC.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til beregning af lægemiddelomkostningerne, men anvender sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP) fremfor AIP.

Medicinrådet vurderer, at en stor andel af patienterne vil være i behandling mod HBV, mens de er i live. Medicinrådet vurderer, at der ikke ville være forskel i omkostningerne til disse lægemidler behandlingsarmene imellem, hvis patienternes levetid var ens behandlingsarmene imellem. Dette er dog ikke tilfældet, hvorfor det er en usikkerhed, at der ikke er medtaget omkostninger til HBV-behandling i analyserne. Medicinrådet har dog accepteret ansøgers antagelse, da standardbehandlingen for hepatitis B er billige lægemidler (tenofovir disoproxil og Entecavir foruden interferon), og Medicinrådet vurderer dermed ikke, at dette har væsentlig betydning for resultaterne.

Medicinrådet bemærker, at administrering med bulevirtid kræver, at patienten har adgang til sterilt vand og to nye kanyler pr. administration, som ikke er inkluderet i ansøgers beregninger. Medicinrådet vurderer dog, at disse omkostninger ikke er af betydende karakter, hvorfor Medicinrådet anvender ansøgers tilgang.

6.2 Hospitalsomkostninger

6.2.1 Administrationsomkostninger

Ansøgers tilskriver omkostninger til administrering af bulevirtid i første cyklus, hvor ansøger antager at alle patienter får fire konsultationer til oplæring af administration af bulevirtid. Antagelsen om fire konsultationer er baseret på en ekspertudtalelse fra en nordisk kliniker. Efterfølgende antager ansøger, at alle patienter administrerer



lægemidlet derhjemme. Antagelserne vedr. administrationsomkostninger fremgår af Tabel 6-1.

Tabel 6-1. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. administrationsomkostninger

Administrationsform	Frekvens	Diagnose- og procedurekoder*	DRG-gruppe	Enhedsomkostning, DKK
Oplæring af brug	4 gange i første cyklus	DB180: Kronisk viral hepatitis B med Delta agens Varighed: < 12 timer MDC07 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år	2026:07MA98	2001 DKK

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger.

Medicinrådet bemærker, at nogle patienter efter oplæringen stadigvæk vil have behov hjælp til at administrere bulevirtid. Dette vurderer Medicinrådet vil foregå ved at hjemmepleje besøg hos omtrent 10 % af patienterne, hvor timesatsen for en hjemmesygeplejerske er beregnet til at være 539 DKK pr. time. Medicinrådet inkluderer derfor administrationsomkostninger til daglige besøg af en hjemmesygeplejerske en time ad gangen for 10 % af patienterne, som er i behandling med bulevirtid.

6.2.2 Sygdomshåndtering

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til sygdomshåndtering fremgår af Tabel 6-2.

Tabel 6-2. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til sygdomshåndtering

Forløb	Frekvens	Reference	DRG-gruppe	Enhedsomkostning
Helbredsstadiet F0-F3				
Ambulant besøg: På behandling	Hver 2. måned	Klinisk nordisk ekspert	DRG 2026: 07MA98*	2.001 DKK
Ambulant besøg: Ikke på behandling	Hver 6. måned			
Helbredsstadiet F4				



Forløb	Frekvens	Reference	DRG-gruppe	Enhedsomkostning
Ambulant besøg: På behandling	Hver 1,5. måned	Klinisk nordisk ekspert	DRG 2026: 07MA98*	2.001 DKK
Ambulant besøg: Ikke på behandling	Hver 2. måned			
Helbredsstadiet DCC				
Ambulant besøg	Hver 2. måned	Klinisk nordisk ekspert	DRG 2026: 07MA98*	2.001 DKK
Hospital indlæggelse	Hver 6. måned	Lidgren et al. (2007).[48]	DRG 2026: 07MA05**	41.017 DKK
Helbredsstadiet HCC				
Ambulant besøg	Hver 3. måned	Lidgren et al. (2007). [48]	DRG 2026: 07MA98*	2.001 DKK
Hospital indlæggelse	Hver 4. måned			47.233 DKK
Helbredsstadiet LT				
Levertransplantation	En gang	-	DRG2026: 26MP06****	932.526 DKK
Helbredsstadiet PLT				
Ambulant besøg:	Hver 3. måned	Nguyen et al. (2018) [49]	DRG 2026: 07MA98*	2.001 DKK
Hospital indlæggelse :	Hver 9. måned			DRG 2026: 07MA08*****

* Diagnosekoden DB180 (kronisk viral hepatitis B med Delta agens), MDC07 1-dagsgruppe (pat. mindst 7 år) og varighed: <12.

** Diagnosekoden DB180 (kronisk viral hepatitis B med Delta agens), kronisk leversygdom uden komplikationer og varighed: ≥12. *** Diagnosekoden DC220 (hepatocellulært karcinom), Ondartede sygdomme i lever, galdeveje og bugspytkirtel (pat. mindst 18 år) og varighed: ≥12. **** Procedurekode KJJC00 (allogen levertransplantation) og levertransplantation ***** Diagnosekoden DZ944 (levertransplanteret), tilstand med transplanteret lever og varighed: ≥12.

Medicinerådets vurdering af omkostninger til sygdomshåndtering

Medicinerådet vurderer, at ansøgers antagelser ligger tæt på ad dansk klinisk praksis og derfor anvender Medicinerådet ansøgers antagelser vedr. omkostninger til sygdomshåndtering. Dertil bemærker Medicinerådet, at selv store ændringer i DRG-taksterne ikke påvirker omkostninger til sygdomshåndtering bemærkelsesværdigt.



6.2.3 Uønskede hændelser

Ansøger inkluderer omkostninger til håndtering af uønskede hændelser i første cyklus af modellen og ansøgers antagelser vedr. disse omkostninger fremgår af Tabel .

Tabel 6-3. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Uønsket hændelse	Forekomst		Diagnose-koder*	DRG-gruppe	Enhedsomkostning
	Bulevrtid	BSC			
Neutropeni	0,00%	3,92%	(DD709) Neutropeni UNS		
Trombocytopeni	2,04%	5,88%	(DD709) Trombocytopeni UNS	DRG 2026: 07MA98 MDC07 1- dagsgruppe, pat. mindst 7 år	2.001 DKK
Leukopeni	0,00%	1,96%	(DD729) Sygdom i hvide blodlegemer UNS		

Medicinerådets vurdering af omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Medicinerådet anvender ansøgers antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser og disse omkostninger har mindre betydning for de inkrementelle omkostninger.

6.3 Patientomkostninger

Ansøgers antagelser vedr. patientomkostninger fremgår af Tabel 6-4. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 180 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg.

Tabel 6-4. Ansøgers antagelser vedr. patientens tidsforbrug

Aktivitet	Frekvens for aktivitet	Patientens tidsforbrug på aktivitet	Patientens transporttid	Note
Ambulante besøg	Se Tabel 6-2	1 time	90 minutter	Antagelse
Indlæggelse (DCC)	Se Tabel 6-2	80 timer: 5 dage af 16 timer	90 minutter	
Indlæggelse (HCC)	Se Tabel 6-2	112 timer: 7 dage af 16 timer	90 minutter	
Levertransplantation	En gang	112 timer: 7 dage af 16 timer	90 minutter	Lidgren et al. (2007). [48]
Indlæggelse (PLT)	Se Tabel 6-2	112 timer: 7 dage af 16 timer	90 minutter	



Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers antagelser vedr. patientomkostninger.

Medicinerådet opdaterer dog enhedsomkostningen for patienttid til at være 200 DKK pr. time og transportomkostningerne til at være 150 DKK jf. Medicinerådets opdaterede enhedsomkostninger.

7. Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinerådets analyse

Medicinerådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse. Medicinerådet opstiller to scenarier for at belyse usikkerheden vedrørende brugen af kombineret respons som effektmålt til at afgøre andelen af patienter, som kategoriseres som værende respondenter og ikke-respondenter (se afsnit 4.1). Øvrige ændringer ift. ansøgers hovedanalyse fremgår af Tabel 7-1.

Tabel 7-1. Forskelle i antagelser mellem ansøgers analyse og Medicinerådets analyse

Antagelser	Ansøger	Medicinerådet	Henvisning
Tidspunkt for evalueringen af, om behandling med bulevirtid bør ophøres grundet manglende effekt.	96 uger	144 uger	Afsnit 4.1
Respondenter: HR anvendt til at estimere transitionssandsynlighed for fibroseforværring og dekompenisering.	Fibroseforværring og dekompenisering: 0,22	Fibroseforværring: 0,38 Dekompenisering: 0,26	Afsnit 4.2.2.2
Respondenter: Transitionssandsynlighed for fibroseregression i F4 og F3	31,8 % om året	8,76 % om året	Afsnit 4.2.2.2
Omkostninger til administration af bulevirtid efter oplæring.	Ingen	10 % får daglig hjemmebehandling	Afsnit 6.2.1
Enhedsomkostninger til patienttid og transportomkostninger	Patienttid: 180 DKK Transport: 140 DKK	Patienttid: 200 DKK Transport: 150 DKK	Afsnit 6.3



8. Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse

8.1 Resultat af Medicinrådets analyse

Medicinrådet præsenterer to scenarier grundet usikkerheden vedrørende brug af kombineret respons fremfor ikke-quantificerbart HDV-RNA til at afgøre, hvorvidt patienterne er respondenter eller ikke-respondenter (se afsnit 4.1). Usikkerheden medfører, at Medicinrådet ikke kan vurdere, om det ene scenarie i højere grad vil repræsentere forventet dansk klinisk praksis end det andet, og resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse præsenteres derfor som to lige plausible scenarier.

I begge scenarier er de inkrementelle omkostninger primært drevet af lægemiddelomkostningerne for bulevirtid. QALY-gevinsten er primært drevet af en overlevelsesgevinst ved at være respondent, som flere i bulevirtid-armen tilskrives fremfor BSC-armen (som dog varieres i de to scenarier). Overlevelsesgevinsten for respondenter er primært drevet af, at respondenterne kan opleve fibroseregression, samt at respondenter i mindre grad oplever fibroseforværring sammenlignet med ikke-respondenter.

8.1.1 Resultaterne af scenarie 1, hvor kombineret respons anvendes til at bestemme andelen af hhv. respondenter og ikke-respondenter i modellen.

Den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient er 3,66 QALY (3,92 leveår), mens de inkrementelle omkostninger ca. er [redacted] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [redacted] DKK pr. QALY.

Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 4,3 mio. DKK, mens ICER er ca. 1,2 mio. DKK pr. QALY.

Tabel 8-1. Resultatet af Medicinrådets scenarie 1, hvor kombineret respons afgøre om patienterne er respondenter eller ikke-respondenter. Estimerne er diskonterede, halvcykluskorrigeret (hvor relevant) og korrigeret for baggrundsødelighed

	Bulevirtid	BSC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	0	[redacted]
Administration	136.600	0	136.600
Håndtering af uønskede hændelser	18	106	-87
Sygdomshåndtering	242.335	245.361	-3.026



	Bulevirtid	BSC	Forskel
Patienttid	78.997	74.669	4.328
Totale omkostninger	■	320.136	■
Totale leveår	14,01	10,08	3,92
Totale QALYs	12,09	8,42	3,66

Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 1.104.645 DKK
	Beregnet med SAIP: ■ DKK
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 1.182.550 DKK
	Beregnet med SAIP: ■ DKK

8.1.2 Resultaterne af scenarie 2, hvor ikke-quantificerbar HDV-RNA anvendes til at bestemme andelen af hhv. respondenter og ikke-respondenter i modellen.

Medicinrådets scenarieanalyse, hvor ikke-quantificerbar HDV-RNA anvendes som primært effektmål, estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til 1,76 QALY (1,52 leveår), mens de inkrementelle omkostninger ca. er ■ DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. ■ DKK pr. QALY.

Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 2,2 mio. DKK, mens ICER er ca. 1,2 mio. DKK pr. QALY.

Tablet 8-2. Resultatet af Medicinrådets scenarie 2, hvor ikke-quantificerbar HDV-RNA afgøre om patienterne er respondenter eller ikke-respondenter. Estimaterne er diskonterede, halvcykluskorrigeret (hvor relevant) og korrigeret for baggrundsødelighed

	Bulevirtid	BSC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	0	■
Administration	72.769	0	72.769
Håndtering af uønskede hændelser	18	106	-87
Sygdomshåndtering	246.188	246.782	-594
Patienttid	83.987	75.301	8.686
Totale omkostninger	■	322.189	■
Totale leveår	11,83	9,95	1,88



	Bulevirtid	BSC	Forskel
Totale QALYs	10,05	8,29	1,76
Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 1.165.518 DKK		
	Beregnet med SAIP: █████ DKK		
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 1.248.110 DKK		
	Beregnet med SAIP: █████ DKK		

8.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Resultaterne af Medicinrådets deterministiske følsomhedsanalyser for begge scenarier er præsenteret i Tabel 8-3.

Tabel 8-3. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med scenarierne, DKK

Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af scenarie 1, hvor kombineret respons anvendes som effektmål			3,66	████	████
Transitionssandsynligheden for fibroseværing hos ikke-responderter	Årlig rate på 10 % i stedet for 15 %	Transitionssandsynligheden er særlig væsentligt for modelleringen af effekt.	3,40	████	████
Dødeligheden i cirrose-stadiet	Transitionssandsynlighed på 1 % pr. cyklus i stedet for 3,4 %	Der er en risiko for dobbelttælling ved mortalitet i F4-stadiet.	3,34	████	████
Tilbagefald efter behandlingsophør	20 % efter 48 uger i stedet for 10 %	Der er usikkerhed vedrørende, hvor mange som vil opretholde ikke-kvantificerbart HDV-RNA efter behandlingsophør	3,66	████	████
Respondent-specifikke nytteværdier	Anvendelse af ikke-responent specifikke nytteværdier	Det er usikkerhed vedrørende anvendelse af responsspecifikke nytteværdier.	3,38	████	████
Fibrose-regression		Teste betydningen	3,49	████	████



Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
	-/+ 2%-point for fibroseregression		3,81	■	■
Beskyttende effekt for respondenter ift. fibrose-forværring	HR ændres med -/+ 0,1 ift. 0,38	Teste betydningen	3,79	■	■
			3,53	■	■
Resultatet af scenarie 2, hvor ikke-quantificerbart HDV-RNA anvendes som effektmål			1,76	■	■
Transitionssandsynligheden for fibroseværing hos ikke-respondenter	Årlig rate på 10 % i stedet for 15 %	Transitionssandsynligheden er særlig væsentligt for modelleringen af effekt.	1,63	■	■
Dødeligheden i cirrose-stadiet	Årlig rate på 1 % i stedet for 7,24 %	Der er en risiko for dobbelttælling ved mortalitet i F4-stadiet.	1,62	■	■
Tilbagefald efter behandlingsophør	20 % efter 48 uger i stedet for 10 %	Der er usikkerhed vedrørende, hvor mange som vil opretholde ikke-quantificerbart HDV-RNA efter behandlingsophør	1,76	■	■
Respondent-specifikke nytteværdier	Anvendelse af ikke - respondent specifikke nytteværdier	Det er usikkerhed vedrørende anvendelse af responspecifikke nytteværdier.	1,62	■	■
Fibrose-regression	-/+ 2%-point for fibroseregression	Teste betydningen	1,68	■	■
			1,83	■	■
Beskyttende effekt for respondenter ift. fibrose-forværring	HR ændres med -/+ 0,1 ift. 0,38	Teste betydningen	1,82	■	■
			1,70	■	■

Probabilistisk følsomhedsanalyse

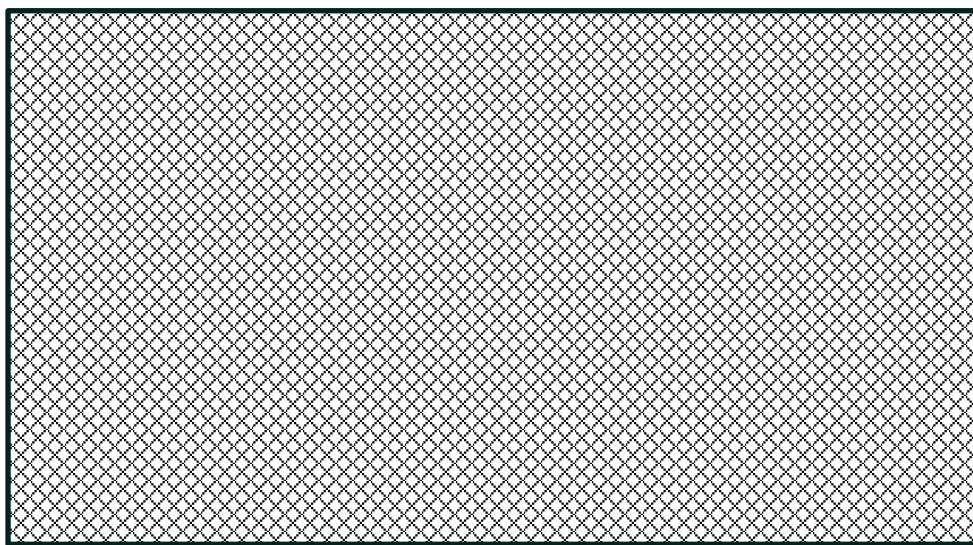
An søger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. I en PSA gives hver modelparameter, der kan være behæftet med usikkerhed, en plausibel fordeling fremfor et punkttestimat. Herefter simuleres den sundhedsøkonomiske model et stort antal gange, hvor der i hver simulering trækkes en ny værdi fra modelparametrene's fordeling. Dette resulterer i en ny ICER ved hver



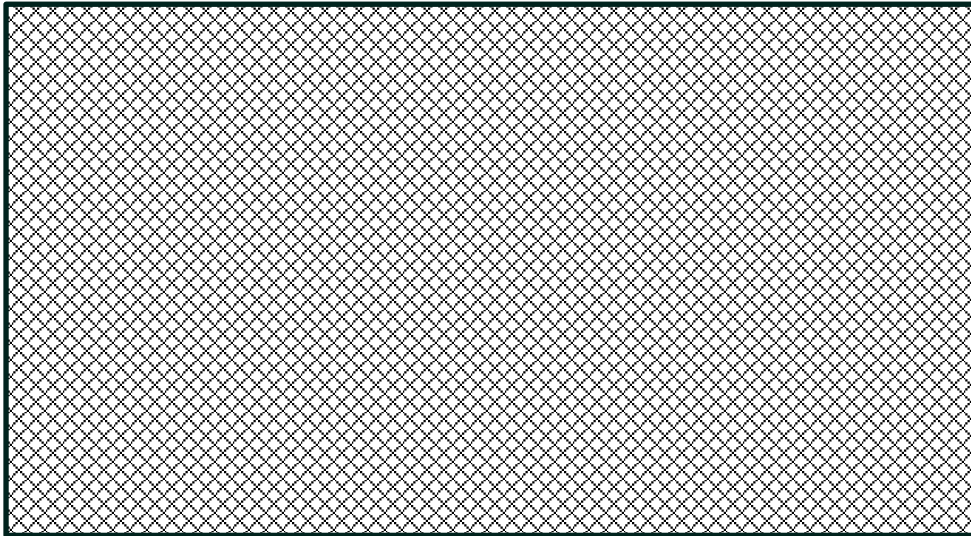
simulering, og således kan den samlede parameterusikkerhed vises som en sky af værdier for forholdet mellem inkrementelle omkostninger og QALY-gevinsten. I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre vedrørende transitionssandsynligheder for respondenter, ikke-respondenter og de forskellige nytteværdier.

Resultaterne af PSA'en baseret på Medicinrådets scenarie 1 og 2 fremgår hhv. af Figur 8-1 og Figur 8-2.

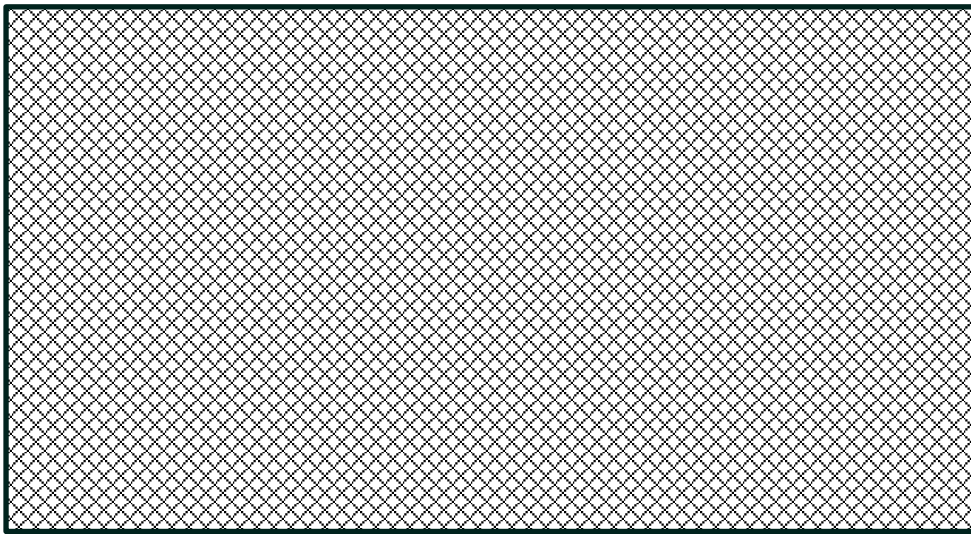
Figur 8-3 og Figur 8-4 præsenterer sandsynligheden for, at bulevirtid vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) baseret på resultatet af PSA'en for hhv. scenarie 1 og 2.



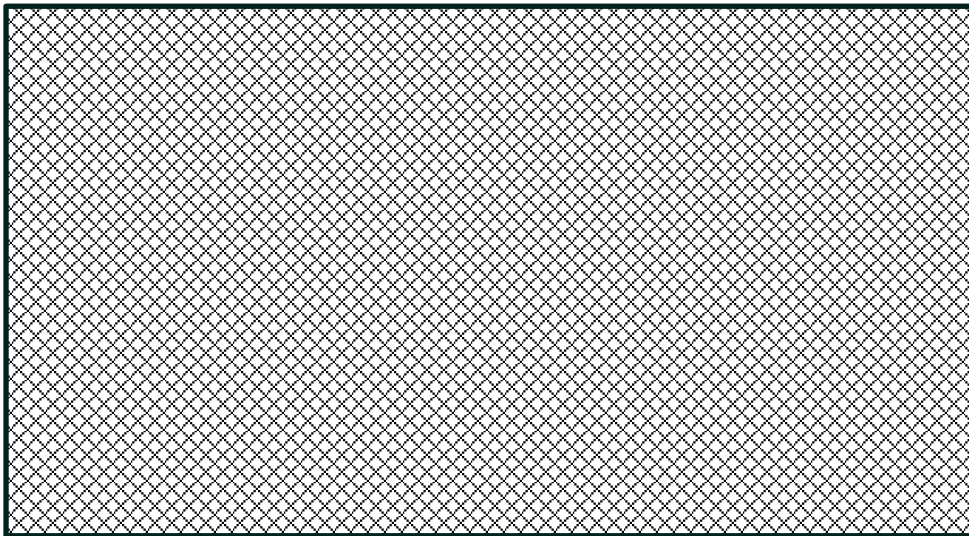
Figur 8-1. PSA: Medicinrådet scenarie 1, hvor kombineret respons anvendes til at afgøre andelen af respondenter i hver arm



Figur 8-2. PSA: Medicinrådet scenarie 2, hvor ikke-quantificerbart HDV-RNA anvendes til at afgøre andelen af respondenter i hver arm



Figur 8-3. Forholdet mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at bulevirtid er omkostningseffektivt ift. BSC for Medicinrådet scenarie 1, hvor kombineret respons anvendes til at afgøre andelen af respondenter i hver arm



Figur 8-4. Forholdet mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at bulevirtid er omkostningseffektivt ift. BSC for Medicinrådet scenarie 2, hvor ikke-quantificerbart HDV-RNA anvendes til at afgøre andelen af respondenter i hver arm

Resultatet viser, at usikkerheden forbundet med estimaterne for de inkluderede parametre i høj grad påvirker både QALY-gevinsten (QALY-gevinster mellem ca. 0,5-3,5 og ca. 2-5,5 afhængig af scenariet) og de inkrementelle omkostninger (inkrementelle omkostninger mellem ca. [redacted] DKK og ca. [redacted] DKK). Dog bemærker Medicinrådet, at omkostningerne og QALY-gevinsten følges ad.

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at PSA'en udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer ikke de store strukturelle usikkerheder, som er yderligere beskrevet i afsnit 9. Da disse antagelser har stor betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser og de øvrigt beskrevne usikkerheder.

8.3 Supplerende analyse

Medicinrådet har foretaget en supplerende analyse, hvor kun patienter med cirrose tilbydes behandling med bulevirtid. Resultaterne heraf er præsenteret i Tabel 8-4.

Tabel 8-4. Resultaterne af Medicinrådets supplerende analyse, hvor kun cirrose patienter tilbydes behandling med bulevirtid

	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (DKK/QALY)	Budget-konsekvenser i år 5*
Scenarie 1: Kombineret respons	2,97	[redacted]	[redacted]	Ca. [redacted] DKK
Scenarie 2: Ikke-quantificerbart HDV-RNA	1,32	[redacted]	[redacted]	Ca. [redacted] DKK

*I budgetkonsekvensen for den supplerende analyse er patientantallet ændres til at være 10 prævalente patienter med et patientoptag på 100% i år 1, mens Medicinrådet stadig anvender en incident patient om året.



9. Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 9-1 opsummerer de væsentligste usikkerheder ved de estimerede ICER(s) for cost-utility-analyserne. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 8.2.

Tabel 9-1. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved de estimerede ICER(s)

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
Brugen af eksterne kilder i den sundhedsøkonomiske model	I den sundhedsøkonomiske model anvendes MYR301-studiet udelukkende til at bestemme andelen af hhv. respondenter og ikke-respondenter, hvorefter ekstern litteratur anvendes til at estimere patientforløb for de to grupper. Medicinrådet vurderer, at det er meget vanskeligt at vurdere validiteten af transitionssandsynlighederne grundet den ekstensive brug af eksterne referencer med forskelle i studiedesigns- og populationer.	Den overordnede problemstilling kan ikke belyses, men at problemstillingen giver anledning til flere strukturelle usikkerheder, som er beskrevet og forsøgt belyst nedenfor.
Anvendelse af kombineret respons eller ikke-quantificerbart HDV-RNA til at afgøre, hvorvidt patienterne er respondenter eller ikke-respondenter <i>Se afsnit 4.1</i>	Medicinrådet forventer, at patienter med reduktion af HDV-RNA på minimum 2log10 IU/ml ift. niveauet ved baseline har dårligere prognose end patienter med ikke-quantificerbart HDV-RNA niveau, som ved anvendelse af kombineret respons bliver tilskrevet samme sygdomsforløb. Samtidig forventes disse patienter at have bedre prognose end patienter uden respons.	Medicinrådet har opstillet to scenarier, hvor hhv. kombineret respons og ikke-quantificerbart HDV-RNA niveau anvendes til at afgøre andelen af respondenter i hver behandlingsarm. ICER'eren i de to scenarie er hhv. ca. ■■■■ og ■■■■ DKK/QALY. Der er usikkerhed omkring begge.
Overførbareheden mellem HBV behandlingsforløb og behandlingsforløbet for HDV blandt ikke-respondenter <i>Se afsnit 4.2.1</i>	Medicinrådet vurderer, at der er usikkerhed forbundet med ansøgers tilgang til at estimere behandlingsforløbet for ikke-respondenter, og at de anvendte transitionssandsynligheder for ikke-respondenter muligvis er overestimeret.	Medicinrådet har i en følsomhedsanalyse undersøgt betydningen af at sætte den årlige risiko for at opleve fibroseforværring ned fra 15 % til 10 %, ICER'en stiger med ca. ■■■■ DKK/QALY afhængig af scenariet.
Relativ effekt for respondent vs. ikke-respondent	Medicinrådet vurderer, at der er stor usikkerhed forbundet med estimeringen af, hvor beskyttende effekt at være respondent har fremfor ikke at være	Medicinrådet har testet betydningen af at variere de to transitionssandsynligheder, som betyder mest for den



Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Se afsnit 4.2.2	respondent både ift. sygdomsforværring og specielt fibroseregression.	sundhedsøkonomiske analyse: 1) Transitions sandsynligheden for fibroseregression faldt/steg med 2%-point, hvor ICER'en variede mellem ca. ■■■ til ■■■ DKK/QALY afhængig af scenariet og følsomhedsanalysen. 2) HR anvendt til at estimere den beskyttende effekt af at være respondent fremfor ikke-respondent for fibroseforværring ændret med +/- 0,1, hvor ICER'en variede mellem ca. ■■■ til ■■■ DKK/QALY afhængig af scenariet og følsomhedsanalysen.
Parameterusikkerhed		
Samlede parameterusikkerhed	Der udført en probabilistisk sensitivitesanalyse til at belyse den samlede parameterusikkerhed.	Der er samlet set stor parameterusikkerhed, hvor QALY-gevinsten og de inkrementelle omkostninger i begge scenarier varierer betydeligt på tværs af simuleringerne. Der er en positiv sammenhæng mellem omkostninger og QALY-gevinst, da behandlingen fortsættes så længe der er respons. Derfor får parameterusikkerheden mindre betydning. Tolkningen af PSA'erne skal dog ses i lyset af de store strukturelle usikkerheder

10. Budgetkonsekvenser

10.1 Estimat af patientantal og patientoptag

Resultatet af Medicinrådets budgetkonsekvensanalyse bygger på patientantal og -optag angivet i afsnit 1.2. Medicinrådet bemærker, at patientoptaget i tilfælde af en anbefaling ligeledes gælder de prævalente patienter. Dermed er den estimerede patientfordeling i budgetkonsekvensanalysen som præsenteret i Tabel 10-1.



Tabel 10-1. Patientfordelingen af patienter i Medicinrådets budgetkonsekvensanalyse

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Opstart bulevirtid ved en evt. anbefaling					
Behandlingsår 1	19	9	9	1	1
Behandlingsår 2		19	9	9	1
Behandlingsår 3			19	9	9
Behandlingsår 4				19	9
Behandlingsår 5					19
Opstart BSC ved en evt. anbefaling					
Behandlingsår 1	16	0	0	0	0
Behandlingsår 2		8	0	0	0
Behandlingsår 3			0	0	0
Behandlingsår 4				0	0
Behandlingsår 5					0

I budgetkonsekvensen antages at være 40 prævalente patienter med et patientoptag på hhv. 50 %, 75 % og 100% i år 1, 2 og 3. Medicinrådet estimerer en incident patient om året.

10.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af bulevirtid vil resultere i regionale budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5 i scenarie 1, hvor kombineret respons anvendes til at afgøre om patienterne er respondenter. Resultatet er præsenteret i Tabel 10-2. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 11,4 mio. DKK i år 5.

I scenarie 2, hvor ikke-kvantificerbar HDV-RNA anvendes til at afgøre om patienterne er respondenter, estimerer Medicinrådet, at anvendelse af bulevirtid vil resultere i regionale budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 10-2. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 6,7 mio. DKK i år 5.



Tabel 10-2. Budgetkonsekvenser for Medicinrådets scenarie 1, hvor kombineret respons afgør om patienterne er respondenter eller ikke-respondenter (ikke-diskonterede tal), DKK (mio.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Regionale omkostninger ved anbefaling					
Lægemiddelomkostninger	■	■	■	■	■
Øvrige regionale	1,0	1,2	1,3	1,1	1,0
Total ved anbefaling	■	■	■	■	■
Regionale omkostninger ved ikke-anbefaling					
Lægemiddelomkostninger	-	-	-	-	-
Øvrige regionale	0,4	0,7	0,8	0,8	0,8
Total ved ikke-anbefaling	0,4	0,7	0,8	0,8	0,8
Totale	■	■	■	■	■

Tabel 10-3. Budgetkonsekvenser for Medicinrådets scenarie 2, hvor ikke-kvantificerbar HDV-RNA afgøre om patienterne er respondenter (ikke-diskonterede tal), DKK (mio.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Regionale omkostninger ved anbefaling					
Lægemiddelomkostninger	■	■	■	■	■
Øvrige regionale	1,0	1,2	1,4	1,1	0,9
Total ved anbefaling	■	■	■	■	■
Regionale omkostninger ved ikke-anbefaling					
Lægemiddelomkostninger	-	-	-	-	-
Øvrige regionale	0,4	0,7	0,8	0,8	0,8
Total ved ikke-anbefaling	0,4	0,7	0,8	0,8	0,8
Totale	■	■	■	■	■



11. Referencer

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. *J Hepatol.* 2023;79(2):433–60.
2. Negro F. Hepatitis D virus coinfection and superinfection. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(11):a021550.
3. Wranke A, Heidrich B, Deterding K, Hupa-Breier KL, Kirschner J, Bremer B, et al. Clinical long-term outcome of hepatitis D compared to hepatitis B mono-infection. *Hepatol Int.* 2023;17(6):1359–67.
4. Kamal H, Westman G, Falconer K, Duberg A-S, Weiland O, Haverinen S, et al. Long-Term Study of Hepatitis Delta Virus Infection at Secondary Care Centers: The Impact of Viremia on Liver-Related Outcomes. *Hepatology.* 2020;72(4):1177–90.
5. Roulot D, Layese R, Brichtler S, Ganne N, Asselah T, Zoulim F, et al. Hepatitis D Virus Infection Markedly Increases the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Viral B Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2025;23(11):1943-1953.e2.
6. Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, Russo A, Sangiovanni A, de Franchis R, et al. A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2009;136(5):1629–38.
7. Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S, Fleig WE, Seufferlein T, Dollinger MM. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2012;32(9):1407–14.
8. Niro GA, Smedile A, Ippolito AM, Ciancio A, Fontana R, Olivero A, et al. Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: a long-term cohort study. *J Hepatol.* 2010;53(5):834–40.
9. Watson H, Jepsen P, Vilstrup H, Krarup H. Delta in Denmark: prevalence of hepatitis delta virus infection. *Infect Dis.* 2025;57(2):202–6.
10. Statens Serum Institut. Overvågning i tal, grafer og kort [internet]. [citeret 26. marts 2026]. Tilgængelig fra: <https://statistik.ssi.dk/sygdomsdata#!/?sygdomskode=HEPB&xaxis=Aar&show=Graph&datatype=Individual>
11. Committee for Medicinal Products for Human use. Assessment report - Hepcludex. European Medicines Agency; 2020.
12. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics - Hepcludex. 2026.
13. Committee for Medicinal Products for Human use. CHMP extension of indication variation assessment report - Hepcludex. European Medicines Agency; 2024.
14. Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi. Hepatitis B - 9. udgave. 2025.



15. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Clin Liver Dis*. 2018;12(1):33–4.
16. Sandmann L, Wedemeyer H. Interferon-based treatment of chronic hepatitis D. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2023;43 Suppl 1:69–79.
17. Negro F, Lok AS. Hepatitis D: A Review. *JAMA*. 2023;330(24):2376–87.
18. Heidrich B, Yurdaydın C, Kabaçam G, Ratsch BA, Zachou K, Bremer B, et al. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology*. 2014;60(1):87–97.
19. Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) and Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT). AISF-SIMIT practice guidance on treatment of hepatitis d virus (HDV): A 2025 update. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2026;58(3):297–307.
20. Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto MR, Blank A, Andreone P, Bogomolov P, et al. A Phase 3, Randomized Trial of Bulevirtide in Chronic Hepatitis D. *N Engl J Med*. 2023;389(1):22–32.
21. Committee for Medicinal Products for Human use. Type II Variation assessment report - Hepcludex. European Medicines Agency; 2023.
22. Ghany MG, Buti M, Lampertico P, Lee HM, 2022 AASLD-EASL HBV-HDV Treatment Endpoints Conference Faculty. Guidance on treatment endpoints and study design for clinical trials aiming to achieve cure in chronic hepatitis B and D: Report from the 2022 AASLD-EASL HBV-HDV Treatment Endpoints Conference. *J Hepatol*. 2023;79(5):1254–69.
23. Jachs M, Panzer M, Hartl L, Schwarz M, Balcar L, Camp JV, et al. Long-term follow-up of patients discontinuing bulevirtide treatment upon long-term HDV-RNA suppression. *JHEP Rep Innov Hepatol*. 2023;5(8):100751.
24. Palom A, Rodríguez-Tajes S, Navascués CA, García-Samaniego J, Riveiro-Barciela M, Lens S, et al. Long-term clinical outcomes in patients with chronic hepatitis delta: the role of persistent viraemia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(1):158–66.
25. Wranke A, Lobato C, Ceausu E, Dalekos GN, Rizzetto M, Turcanu A, et al. Long-term outcome of hepatitis delta in different regions world-wide: Results of the Hepatitis Delta International Network. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2024;44(9):2442–57.
26. American Food and Drug Administration. Chronic Hepatitis D Virus Infection: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/chronic-hepatitis-d-virus-infection-developing-drugs-treatment-guidance-industry>
27. Farci P, Roskams T, Chessa L, Peddis G, Mazzoleni AP, Scioscia R, et al. Long-term benefit of interferon α therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology*. 2004;126(7):1740–9.



28. Castera L, Rinella ME, Tsochatzis EA. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis. *N Engl J Med*. 2025;393(17):1715–29.
29. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol*. 2010;53(6):1013–21.
30. Wong GL-H. Update of liver fibrosis and steatosis with transient elastography (Fibroscan). *Gastroenterol Rep*. 2013;1(1):19–26.
31. Palom A, Sopena S, Riveiro-Barciela M, Carvalho-Gomes A, Madejón A, Rodríguez-Tajes S, et al. One-quarter of chronic hepatitis D patients reach HDV-RNA decline or undetectability during the natural course of the disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(4):462–9.
32. Osioy C, Day J, Lee ER. Laboratory development of an RNA quantitative RT-PCR assay reporting in international units for hepatitis D virus. *Front Microbiol*. 2024;15:1472826.
33. Asselah T, Chulanov V, Lampertico P, Wedemeyer H, Streinu-Cercel A, Pântea V, et al. Bulevirtide Combined with Pegylated Interferon for Chronic Hepatitis D. *N Engl J Med*. 2024;391(2):133–43.
34. Lampertico P, Bogomolov PO, Chulanov V, Stepanova T, Morozov V, Allweiss L, et al. Phase 2 Randomised Study of Bulevirtide as Monotherapy or Combined With Peg-IFN α -2a as Treatment for Chronic Hepatitis Delta. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2025;45(2):e70008.
35. Wedemeyer^{1,*}, H, Aleman^{2,*}, S. Final Results of MYR301: A Randomised Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of BLV Monotherapy for Chronic Hepatitis Delta. 2025.
36. Bermingham SL, Hughes R, Fenu E, Sawyer LM, Boxall E, T. Kennedy P, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Alternative Antiviral Strategies for the Treatment of HBeAg-Positive and HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B in the United Kingdom. *Value Health*. 2015;18(6):800–9.
37. Da BL, Heller T, Koh C. Hepatitis D infection: from initial discovery to current investigational therapies. *Gastroenterol Rep*. 2019;7(4):231–45.
38. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. *Gut*. 2000;46(3):420–6.
39. Alfaiate D, Clément S, Gomes D, Goossens N, Negro F. Chronic hepatitis D and hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hepatol*. 2020;73(3):533–9.
40. Gish RG, Wong RJ, Di Tanna GL, Kaushik A, Kim C, Smith NJ, et al. Association of hepatitis delta virus with liver morbidity and mortality: A systematic literature review and meta-analysis. *Hepatology*. 2024;79(5):1129–40.



41. Degasperis E. Bulevirtide Monotherapy Lowers Risk of Decompensation But Not HCC. I EASL International Liver Congress 2024; June 5–8, 2024; Milan, Italy, 2024.;
42. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *The Lancet*. 2013;381(9865):468–75.
43. Kaushik A, Kim CH, Hofmann S, Janeiro MJ, Lloyd A, Aragão F. A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Primary Evidence Reporting Health-State Preference Values in Chronic Hepatitis B, C, and D. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2024;27(12):1779–88.
44. Kaushik A, Kim CH, Hofmann S, Janeiro MJ, Lloyd A, Aragão F. A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Primary Evidence Reporting Health-State Preference Values in Chronic Hepatitis B, C, and D. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2024;27(12):1779–88.
45. van Hout BA, Shaw JW. Mapping EQ-5D-3L to EQ-5D-5L. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2021;24(9):1285–93.
46. Torkilseng EB, Clarke N, Sopina L, Oddershede L, Wolf RT, Lawrance R, et al. Predicting Danish EQ-5D-5L Utilities Based on United Kingdom EQ-5D-3L Utilities for Use in Health Economic Models. *Pharmacoeconomics - Open*. 2025;9(3):433–43.
47. Hvidberg MF, Petersen KD, Davidsen M, Witt Udsen F, Frølich A, Ehlers L, et al. Catalog of EQ-5D-3L Health-Related Quality-of-Life Scores for 199 Chronic Conditions and Health Risks in Denmark. *MDM Policy Pract*. 2023;8(1):23814683231159023.
48. Lidgren M, Hollander A, Weiland O, Jönsson B. Productivity improvements in hepatitis C treatment: impact on efficacy, cost, cost-effectiveness and quality of life. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(7):867–77.
49. Nguyen MH, Burak Ozbay A, Liou I, Meyer N, Gordon SC, Dusheiko G, et al. Healthcare resource utilization and costs by disease severity in an insured national sample of US patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2019;70(1):24–32.



12. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende leverbetændelse

Forperson	Indstillet af
Peer Brehm Christensen <i>Professor, overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Infektionsmedicin
Medlemmer	Udpeget af
Lone Hagens Mygind <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Rajesh Mohey <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Anne Øvrehus (næstforperson) <i>Cheflæge</i>	Region Syddanmark
Toke Barfod <i>Overlæge, lektor</i>	Region Sjælland
Nina Weis <i>Professor, overlæge</i>	Region Hovedstaden
Kim Dalhoff <i>Professor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Susanne Weng Rømer <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Mette Rye Clausen <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
Lone Galsmstrup <i>Ledende overlæge</i>	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
<i>Lone McColaugh patient/patientrepræsentant.</i>	Danske Patienter



13. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	24. juni 2026	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk