



VALOR CLÍNICO Y ECONÓMICO DE BULEVIRTIDA EN HEPATITIS D CRÓNICA

Buti M¹, Calleja JL², Rodríguez MÁ³, Cantero H⁴, de las Heras A⁵, Domínguez-Hernández R⁵, Casado MÁ⁵

¹Hospital Universitario Vall d'Hebron. CIBERehd, Barcelona; ²Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid; ³Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; ⁴Gilead Sciences, Madrid; ⁵Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), Madrid

Introducción y Objetivo

- La Hepatitis Delta es un virus ARN defectivo que necesita el virus de la HBV para su propagación ^{1,2}.
- La Hepatitis delta es la forma más grave y de más rápida progresión de todas las hepatitis virales ³⁻⁶.
- Hepcludex® (bulevirtida) es el primer y único medicamento aprobado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis delta (VHD) ⁷.
- Aunque el interferón alfa pegilado (PEG-IFN- α) no tiene indicación autorizada para el tratamiento de VHD ⁸, hasta la aprobación de bulevirtida, ha sido el tratamiento más utilizado ⁹.

Objetivo

Realizar una evaluación económica para cuantificar los eventos clínicos y sus costes asociados comparando el tratamiento con bulevirtida frente a PEG-IFN- α en pacientes con hepatitis D crónica, en España.

Material y métodos

- Para simular el curso de la enfermedad, se utilizó un modelo predictivo formado por un árbol de decisión integrado en un modelo de Markov (Fig 1).
- Al inicio de la simulación, los pacientes son distribuidos y tratados entre los diferentes grados de fibrosis (23,2% F0-F1, 12,5% F2, 17,4% F3, 46,9% F4)¹⁰.
- Las transiciones entre los estados de salud dependerán de la respuesta o no al tratamiento (respondedores y no-respondedores).

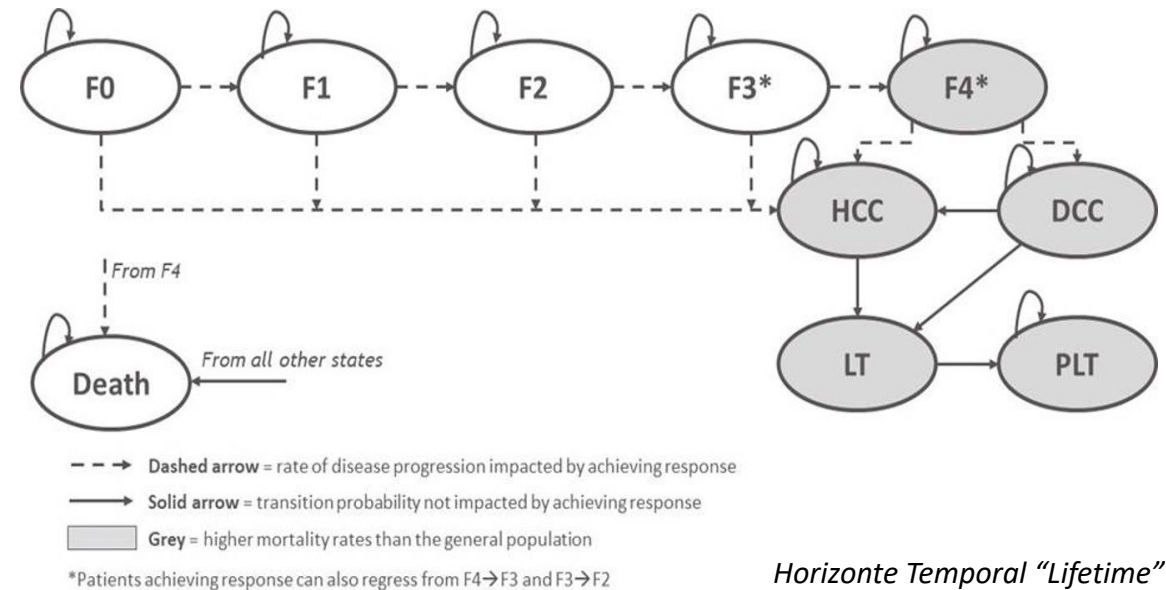


3.882 pacientes (edad media 47 años; 47% cirróticos)

Hepcludex® vs PEG-IFN-α

- Respuesta al tratamiento:
 - *Bulevertida*: respuesta combinada definida como ARN-VHD indetectable o disminución 2 log ARN y normalización ALT.
 - Peg-IFN: ARN- VHD indetectable.
- Respondedores: aquellos pacientes que alcanzan la variable de respuesta combinada a las 24 o 48 semanas de haber iniciado el tratamiento .
- No respondedores: a aquellos que no alcanzan dicha respuesta en ese mismo periodo de tiempo.

Figura 1. Estructura del modelo



¹⁰ Romeo R., et al. Gastroenterology. 2009

Material y métodos

- Datos de eficacia de la respuesta de la variable combinada:

Tiempo (semanas)	Porcentaje de pacientes con respuesta en la variable combinada	
	Bulevirtida	PEG-IFN- α
24	36,7% ¹¹	30,0% ¹³
48	53,3%* ¹²	34,0% ¹³

- Los pacientes respondedores, además de la ralentización de la progresión de la enfermedad, pueden experimentar regresión en los estados de fibrosis y cirrosis ¹⁴⁻¹⁶.
- Los pacientes con bulevirtida continúan en tratamiento mientras exista un beneficio clínico. En cambio, los pacientes con PEG-IFN- α recibieron tratamiento hasta un máximo de 48 semanas. En el modelo también se considero el abandono y la discontinuación del tratamiento por diferentes causas.
- Los pacientes no tratados y los que discontinúan o abandonan el tratamiento progresan en función de la historia natural de la enfermedad.

¹¹ Wedemeyer H-, et al. J Hepatol. 2021;72:S294-S5. ¹² Wedemeyer H., et al. J Hepatol 2019; 70(S1): e1–e952. ¹³ Wedemeyer H., et al. Lancet Infect Dis. 2019;19(3):275-86

¹⁴ Farci P et al. Gastroenterology. 2004;126(7):1740-9. ¹⁵ Marcellin P et al. Lancet. 2013;381(9865):468-75. ¹⁶ Zhou k., et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(3):227-38.

* Datos del Ensayo Clínico MYR 203, el modelo se actualizará cuando estén disponibles los datos a 48 semanas del EC fase 3 MYR301.

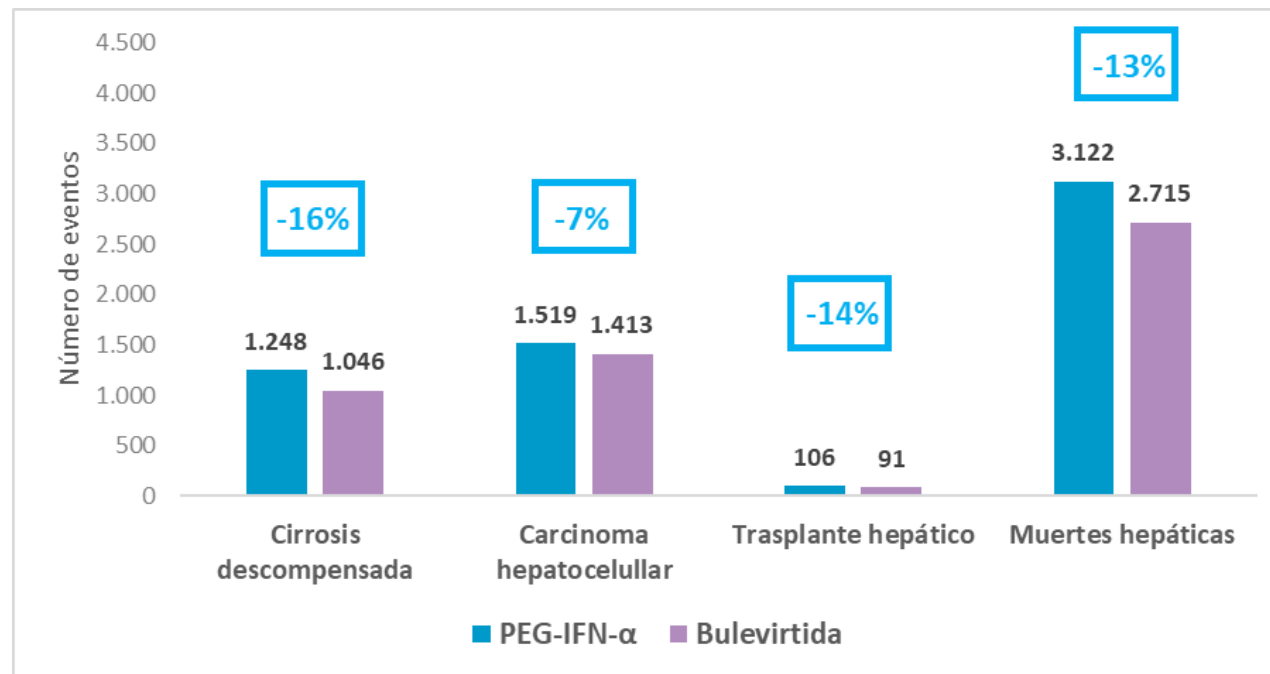
Material y métodos

- Las probabilidades de transición utilizadas para simular el curso natural de la enfermedad¹⁷⁻²³, la mortalidad general y la mortalidad por causa hepática fueron obtenidas de la literatura publicada o de datos oficiales²⁴.
- Desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, solo se consideraron los costes directos sanitarios de los diferentes estados de salud (€, 2021) obtenidos de estudios publicados²⁵.
- Los resultados se cuantificaron, para cada alternativa, como el número de cirrosis descompensada (CD), carcinoma hepatocelular (CHC), trasplante hepático (TH) y mortalidad por enfermedad hepática, además de sus costes correspondientes.

¹⁷ Papatheodoridis GV et al. J Viral Hepat. 2008;15(6):434-41. ¹⁸ Da BL et al. Gastroenterol Rep (Oxf). 2019;7(4):231-45. ¹⁹ Hsu YS et al. Hepatology. 2002;35(6):1522-7. ²⁰ Alfaiate D et al. J Hepatol. 2020;73(3):533-9. ²¹ Dakin H et al. Value Health. 2010;13(8):934-45. ²² Fattovich G. Semin Liver Dis. 2003;23(1):47-58. ²³ Fattovich G et al. Gut. 2000;46(3):420-6. ²⁴ INE. Mortalidad por año, sexo, edad y funciones.2019. ²⁵ Oyagüez I., Ann Hepatol.2017;16(3):358-365

Resultados clínicos

Tabla 1. Número de eventos de cada estado de salud para cada alternativa de tratamiento

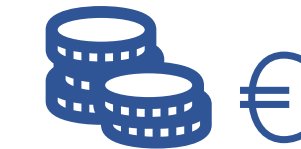
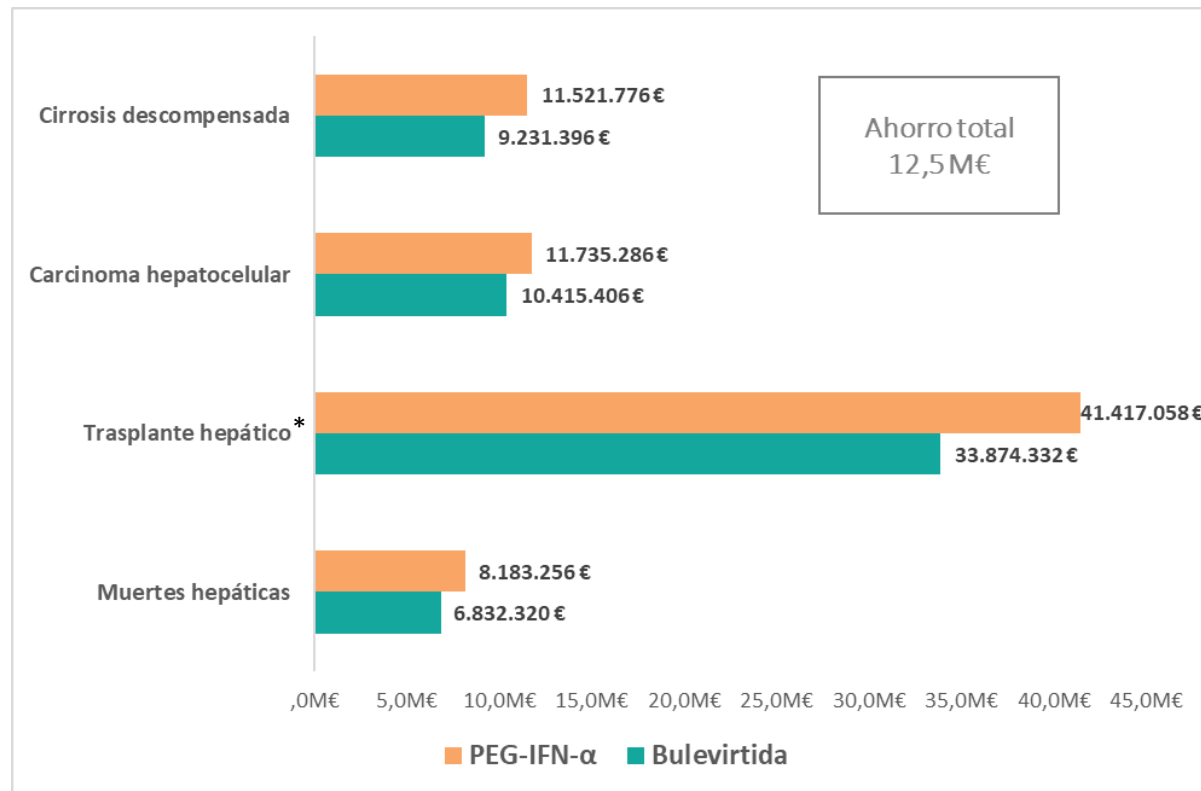


Para una cohorte de **3.882 pacientes**, Bulevirtida disminuyó el número de eventos clínicos entre **7% y 16%**, teniendo un gran impacto en el número de casos de trasplante hepático y en la mortalidad hepática.

*Resultados sin tasa de descuento. PEG-IFN-α: interferón-pegilado-alfa

Resultados económicos

Tabla 2. Costes de las complicaciones hepáticas y la mortalidad hepática para cada alternativa de tratamiento



Para una cohorte de **3.882 pacientes**, Bulevirtida disminuyó el coste asociado al número de eventos clínicos en un total de **12,5 millones de euros**.

* Incluye el trasplante hepático y el post-trasplante. PEG-IFN-α: interferón-pegilado-alfa

Conclusiones

- **En pacientes con hepatitis D crónica, bulevirtida frente a PEG-IFN- α :**
 - Evitaría la progresión de la enfermedad hepática.
 - Produciría ahorros asociados a la disminución de eventos clínicos

Referencias

1. Farci P., et al. Gastroenterology & hepatology. 2018;14(6):342-51.2
2. Koh C., et al. Clin Liver Dis. 2019 Aug;23(3):557-572
3. Westbrook RH et al. J Hepatol 2014;61(1 Suppl):S58-68.
4. Fattovich G et al. Semin Liver Dis. 2003;23(1):47-58.
5. Nouredin M et al. CurrGastroenterol Rep. 2014;16(1):365.
6. Da BL, et al. Gastroenterol Rep (Oxf.). 2019;7(4):231-245.
7. European Medicines Agency (EMA). HEPCLUDEX (bulevirtide) SmPC. Available at: <https://www.ema.europa.eu>
8. Ficha Técnica PEG-INF- α (PEGASYS135, 180 y 90 mg solución inyectable precargada)
9. Rodríguez M et al. Gastroenterol Hepatol 2020;43(9):559-87.
10. Romeo R., et al. Gastroenterology. 2009;136(5):1629-38.
11. Wedemeyer H., et al. J Hepatol 2021;72:S294-S5.
12. Wedemeyer H., et al. J Hepatol 2019; 70(S1): e1–e952
13. Wedemeyer H., et al. Lancet Infect Dis. 2019;19(3):275-86.
14. Farci P., et al. Gastroenterology. 2004;126(7):1740-9.
15. Marcellin P., et al. Lancet. 2013;381(9865):468-75.

Referencias

16. Zhou k., et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(3):227-38
17. Papatheodoridis GV., et al. J Viral Hepat. 2008;15(6):434-41.
18. Da BL., et al. Gastroenterol Rep (Oxf). 2019;7(4):231-45.
19. Hsu YS., et al. Hepatology. 2002;35(6):1522-7.
20. Alfaiate D., et al. J Hepatol. 2020;73(3):533-9.
21. Dakin H., et al. Value Health. 2010;13(8):934-45.
22. Fattovich G., Semin Liver Dis. 2003;23(1):47-58.
23. Fattovich G., et al. Gut. 2000;46(3):420-6.
24. INE. Mortalidad por año, sexo, edad y funciones. 2019
25. Oyagüez I., Ann Hepatol.2017;16(3):358-365.