

El tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir en pacientes con hepatitis crónica C *naïve* genotipo 1 y fibrosis leve es más coste-efectivo que en pacientes con fibrosis significativa

María Buti¹, Raquel Domínguez-Hernández², Miguel Ángel Casado²

¹ Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron. CIBERehd, Barcelona; ² Pharmacoconomics & Outcomes Research Iberia, Madrid

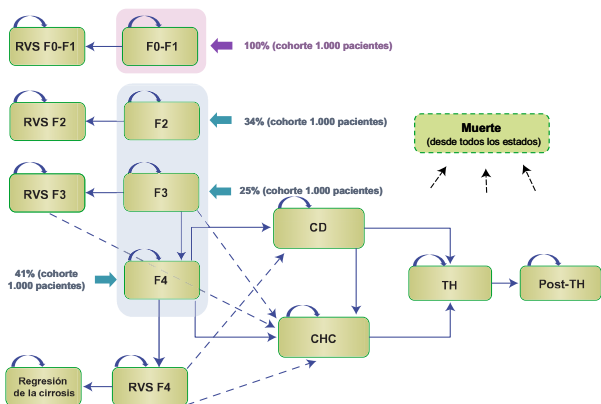
Introducción

- Las nuevas terapias de tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC), basadas en antivirales de acción directa (AAD), han demostrado una alta eficacia en pacientes con genotipo 1 (GT1).
- Las guías clínicas recomiendan priorización del tratamiento en pacientes con fibrosis significativas. Sin embargo, un diagnóstico y tratamiento temprano son importantes para reducir la incidencia de complicaciones hepáticas a lo largo de la enfermedad¹.

Métodos

- Mediante un modelo de Markov (Figura 1) se simuló la progresión de la enfermedad estimando costes y resultados en salud (años de vida ganados-AVG y años de vida ajustados por calidad-AVAC) de iniciar el tratamiento con LDV/SOF en F0-F1 frente a F2, F3 y F4.
- Los pacientes con fibrosis significativa entran al modelo en diferentes estados de fibrosis (34% F2, 25% F3 y 41% F4)².
- Los resultados de eficacia, obtenidos de estudios de práctica clínica real, se basaron en la respuesta virológica sostenida (RVS)³⁻⁴ tras 12 semanas de finalizar del tratamiento (Tabla 1).
- La duración de la terapia se determinó en función de la carga viral recibiendo tratamiento durante 8 semanas los pacientes con ≤ 6 UI/mL (94,25%)⁵ y 12 semanas > 6 UI/mL (5,75%)⁵. De forma conservadora, no se consideró la discontinuación por acontecimientos adversos o falta de respuesta, asumiendo que todos los pacientes finalizan tratamiento.
- Las probabilidades anuales de transición, obtenidas de diferentes fuentes publicadas⁶⁻¹¹, se ajustaron a la mortalidad por edad¹².
- En los pacientes F0-F1 y F2 que consiguen RVS tras tratamiento, se considera curación de forma permanente sin presentar evolución clínica hasta su progresión a muerte.
- Los pacientes en F3 y RVS F3 mantienen riesgo de progresión a carcinoma hepatocelular (CHC). Los pacientes en F4 que consiguen una RVS pueden transitar a cirrosis descompensada (CD) y CHC. También se consideró la probabilidad de regresión de la cirrosis en RVS F4.
- Los valores de utilidad por estados de salud se obtuvieron de la literatura¹³.
- El horizonte temporal fue toda la vida del paciente (edad media de entrada al modelo de 52 años)². Se aplicó una tasa de descuento anual del 3% a costes y beneficios en salud¹⁴.
- El análisis consideró los siguientes costes (€, 2015) directos sanitarios: coste farmacológico en PVL¹⁵ menos deducción 7,5%¹⁶ (3.622,92€/semana), coste de monitorización y coste de manejo de la enfermedad por estado de salud^{17,18} (Tabla 1).
- Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos (ASP) para comprobar la robustez del modelo.

Figura 1. Diagrama de Markov



CD: Cirrosis descompensada; CHC: Carcinoma Hepatocelular; RVS: Respuesta virológica sostenida; TH: Trasplante Hepático.

Tabla 1. RVS, costes (€, 2015) y utilidades

Grado de fibrosis	Según duración del tratamiento	
	8 semanas ³	12 semanas ^{3,4}
F0-F1	96,94%*	97,52%*
F2	95,00%	95,57%
F3	96,88%	95,36%
F4	—	88,00%

Costes y utilidades por estados de salud		
Grado de fibrosis	Coste anual (€) ¹⁷⁻¹⁸	Utilidades ¹³
F0-F1	265,12 €	0,98 ¹
F2	282,58 €	0,92
F3	282,58 €	0,79
F4	558,06 €	0,76
RVS desde F0-F1	112,75 €	1,00
RVS desde F2	112,75 €	0,92
RVS desde F3	112,75 €	0,86
RVS desde F4	449,32 €	0,83
Regresión de la cirrosis	112,75 €	0,86 ¹
CD	2.272,52 €	0,69
CHC	6.656,00 €	0,67
TH	122.075,31 €	0,50
Post-TH	17.841,48 €	0,77

CD: Cirrosis descompensada; CHC: Carcinoma Hepatocelular; RVS: Respuesta virológica sostenida; TH: Trasplante Hepático. *Tasa de RVS ponderada para F0-F1 (8-12 semanas). *Promedio de utilidades de los estados F0-F1. *Se asume misma utilidad que RVS F3.

Objetivo

Evaluar el coste y la efectividad del inicio de tratamiento con Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) en pacientes *naïve* con HCC-GT1, con fibrosis mínima (F0-F1) frente a pacientes con fibrosis significativa (F2, F3 y F4), desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud.

Resultados

- Considerando un horizonte temporal de toda la vida del paciente, el inicio del tratamiento con LDV/SOF en pacientes F0-F1 tuvo una mayor efectividad que en pacientes con fibrosis significativa ($\geq F2$) (Tabla 2).
- En una cohorte de 1.000 pacientes, LDV/SOF administrado en F0-F1 disminuyó los casos de CD (93%), CHC (97%), muertes por causa hepática (95%) y evitó 6 trasplantes hepáticos, comparado con el retraso del tratamiento a F2-F3-F4 (Tabla 2).
- El coste total de la terapia con LDV/SOF en F0-F1 fue menor que en F2-F3-F4, generando un ahorro de 9.228,49€ por paciente (3.661€ en coste manejo y monitorización) (Tabla 2).
- Tratar con LDV/SOF en fases tempranas de fibrosis frente a fibrosis significativa resultó ser una estrategia dominante (más efectiva y con menor coste).
- En el ASP con 5.000 simulaciones Montecarlo (Figura 2), la administración de LDV/SOF administrado en F0-F1, permaneció dominante en el 100% de las simulaciones.

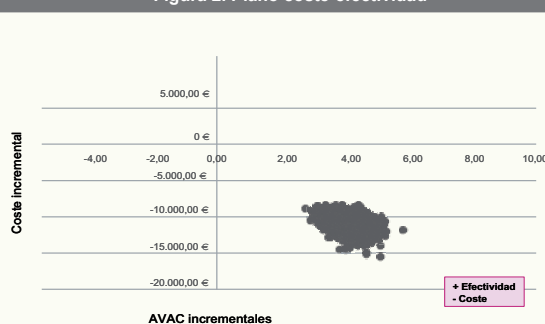
Tabla 2. Resultados del análisis

Resultados del análisis (por paciente)			
	Fibrosis mínima (F0-F1)	Fibrosis significativa (F2-F3-F4)	Diferencia (incremental) (F0-F1 vs F2-F3-F4)
AVG	19,85	18,63	1,22
AVAC	19,80	16,25	3,54
Coste total	30.822,51 €	40.050,99 €	-9.228,49€

Resultados del análisis (cohorte de 1.000 pacientes)			
Estados salud	Número de casos		Casos evitados (F0-F1 vs F2-F3-F4)
CD	3	43	40
CHC	2	61	59
TH	0	6	6
Muertes por causa hepática	4	82	78

AVAC: Años de vida ajustados por calidad; AVG: Años de vida ganados; CD: Cirrosis descompensada; CHC: Carcinoma Hepatocelular; TH: Trasplante Hepático

Figura 2. Plano coste-efectividad



AVAC incrementales

Conclusiones

En pacientes con HCC-GT1 *naïve*, iniciar tratamiento con LDV/SOF en estados tempranos de fibrosis (F0-F1) frente al inicio del tratamiento en estados de fibrosis significativa (F2, F3 y F4), incrementa la efectividad en términos de AVG y AVAC, reduce la incidencia de complicaciones hepáticas y se asocia con un ahorro de costes.

Referencias

- Cholongitas E, et al. Ann Gastroenterol. 2014;27:331-7.
- Buti M, et al. Rev Esp Quimioter. 2015;28:145-53.
- Curry MP, et al. AASLD annual congress 2015, San Francisco, Poster 1108.
- Gill K, et al. AASLD annual congress 2015, San Francisco, Poster 1111.
- Barreiro P, et al. Clin Virol. 2015;71:63-6.
- Buti M, et al. J Hepatol. 2005;42:639-45.
- Ferrante SA, et al. BMC Infect Dis. 2013;13:190.
- San Miguel R, et al. Gut. 2014;64:1277-1288.
- Saab S, et al. Liver Transpl. 2010;16:748-59.
- Younossi ZM, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41:544-563.
- Maylin S, et al. Gastroenterology. 2008;135:821-9.
- Instituto Nacional de Estadística (INE). Tasas mortalidad. www.ine.es
- Chahal HS, et al. JAM Intern Med. 2015
- López Bastida J, et al. Gac Sanit. 2010;24:154-70.
- BOT Plus. www.portalfarma.com
- Real Decreto-ley 8/2010. www.boe.es
- Buti M, et al. Farm Hosp. 2014;38:418-29.