

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 136-2023/V1/02062023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Bulevirtida (Hepcludex®) en hepatitis delta (VHD)

Fecha de publicación: 02/06/2023

INTRODUCCIÓN

La infección crónica por el virus de la hepatitis D (VHD), también conocida como hepatitis delta crónica (HDC), es la forma más grave de hepatitis viral (1). El VHD es un virus defectivo, que no se puede replicar en las células sin ayuda de otro virus, en este caso el virus de la hepatitis B (VHB). Debido a esto, los pacientes infectados con VHD presentan también hepatitis B. Aproximadamente el 5% de todos los pacientes positivos para el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) están coinfectados con el VHD, lo que lleva a 10 a 12 millones de casos en todo el mundo (2). Sin embargo, las regiones hiperendémicas experimentan tasas más altas de coinfección y las tasas de detección pueden variar en diferentes áreas del mundo. En 2017, se estima que la prevalencia del VHB en la Unión Europea (UE) es del 1,6%, lo que corresponde a más de 7 millones de casos crónicos de VHB (3). Según el 2º estudio de seroprevalencia en España, la prevalencia de infección activa (AgHBs positivo) en la población de 20 a 80 años fue de 0,22% y el porcentaje de anti-VHD positivo en portadores del AgHBs fue del 7,7% (4). En la cuenca mediterránea o los países del este de Europa, entre el 5 y el 10% de los pacientes con HBsAg positivo presentan coinfección por VHD (5). Aunque las guías recomiendan realizar a todos los pacientes con infección por el VHB la determinación del VHD, en la práctica puede haber un infradiagnóstico porque no se realiza por rutina. En cuanto a su variabilidad genética, se han descrito 8 genotipos del VHD con diferentes propiedades y distribución geográfica. La infección por el genotipo 1, el más prevalente en Europa, está asociada con un peor pronóstico de la enfermedad (6).

La HDC se asocia con una progresión más rápida de la fibrosis y a cirrosis, y una aparición más temprana de complicaciones hepáticas y probabilidad de trasplante de hígado (7, 8, 9). Además, la HDC presenta un riesgo 3,8 veces mayor de desarrollar cirrosis hepática en comparación con los pacientes infectados solo con el VHB y los pacientes experimentan un riesgo 1,28 veces mayor de desarrollar carcinoma hepatocelular (CHC) (10, 11). En general, la tasa de mortalidad a 5 años aumenta en pacientes con coinfección por VHB/VHD en comparación con los pacientes monoinfectados por VHB (12, 13).

Hasta el momento, no existe ningún tratamiento autorizado para la infección crónica por VHD. Además, se debe tratar a pacientes que tengan VHD con RNA detectable y enfermedad hepática activa (niveles séricos de ALT aumentados y/o hepatitis crónica en biopsia hepática). Existe una necesidad no cubierta en pacientes con HDC con cirrosis compensada y/o fibrosis hepática rápidamente progresiva. El interferón alfa

pegilado (PEG-IFN- α) está aprobado para el tratamiento de la hepatitis B crónica y también es eficaz contra el VHD (14), aunque no tiene indicación aprobada para la misma. En los dos grandes estudios prospectivos controlados HIDIT (Hep-Net International Delta Hepatitis Intervention Trial), que evaluaban la respuesta de la combinación de análogos de nucleósidos o nucleótidos con el interferón, la tasa de respuesta fue del 23 al 48% al final de la terapia (15, 16). Sin embargo, veinticuatro semanas después del final de la terapia solo alrededor del 25% de los pacientes presentaron ARN del VHD negativo y en más largo plazo, alrededor del 50% de estos pacientes tuvieron una recaída tardía del ARN viral (17). A pesar de sus tasas limitadas de respuesta virológica a largo del tiempo, el tratamiento antiviral con PEG-IFN- α se asocia con un menor riesgo de desarrollar complicaciones clínicas y una respuesta virológica mantenida aún más fuertemente asociada a un curso más favorable a largo plazo (18, 19, 20). Sin embargo, el tratamiento antiviral basado en interferón (IFN) se puede acompañar de efectos secundarios graves, está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática descompensada y la tasa global de respuesta virológica sostenida mantenida es baja. La experiencia clínica actual indica que sólo alrededor del 50% de los pacientes son elegibles para el tratamiento con IFN, debido a contraindicaciones, intolerancia o enfermedad hepática avanzada, como se demostró en la cohorte francesa Deltavir donde solo el 52,5% de los pacientes eran elegibles para el tratamiento (21). Además, debe tenerse en cuenta que las reacciones adversas bajo la terapia con interferón son frecuentes y pueden ser graves, resultando en un abandono prematuro del tratamiento en un 10-14% (22). Por lo tanto, existe una necesidad urgente de nuevos enfoques terapéuticos y actualmente se están evaluando varios medicamentos en ensayos clínicos de fase II y III (p. ej.: lonafarnib, REP 2139 y REP 2165). Recientemente, bulevirtida, un inhibidor de la entrada del virus en los hepatocitos, ha recibido la aprobación condicional de la EMA, mientras que los resultados del estudio MYR301 de fase III en curso aún están pendientes.

BULEVIRTIDA (HEPCLUDEX®)

Bulevirtida es un antiviral indicado para el tratamiento de la infección crónica por VHD en pacientes adultos positivos para ARN del VHD en plasma (o en suero) con enfermedad hepática compensada. La hepatitis delta está clasificada como enfermedad rara y por ello bulevirtida fue primeramente designado como “medicamento huérfano” el 19 de junio de 2015 (23).

Se presenta en viales que contienen acetato de bulevirtida equivalente a 2 mg de bulevirtida en forma de polvo de color

blanco a blanquecino. Tras la reconstitución, la solución tiene un pH de aproximadamente 9,0 y osmolalidad de aproximadamente 300 mOsm/kg.

Bulevirtida debe conservarse en nevera (entre 2° C y 8° C) con un periodo de validez de 24 meses. Tras la reconstitución, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 2 horas a temperatura ambiente (inferior a 25 °C). Desde un punto de vista microbiológico, se recomienda utilizar el producto inmediatamente.

Bulevirtida debe administrarse en una dosis de 2 mg una vez al día (cada 24 h \pm 4 h) mediante inyección subcutánea, en monoterapia o junto con un análogo de nucleósidos/nucleótidos para el tratamiento de la infección subyacente por el VHB. Aunque se desconoce la duración óptima del tratamiento, éste debe continuar mientras se asocie a un beneficio clínico. Se debe considerar interrumpir el tratamiento en caso de seroconversión mantenida (6 meses) del HbsAg o pérdida de respuesta virológica y bioquímica

Farmacología

Bulevirtida se une e inactiva el receptor del polipéptido cotransportador del taurocolato de sodio (NTCP), un transportador de sales biliares necesario para la entrada del VHB y el VHD en las células hepáticas. Al bloquear la entrada, limita la capacidad de VHD para replicarse reduciendo los síntomas de la enfermedad (24).

En estudios en voluntarios sanos bulevirtida mostró una farmacocinética no lineal, siguiendo un modelo bicompartmental. Se caracterizaron las propiedades farmacocinéticas de la bulevirtida tras la administración por vía intravenosa y subcutánea (25). La exposición a la bulevirtida aumentó desproporcionadamente, mientras que el aclaramiento y el volumen de distribución disminuían al incrementar las dosis. La biodisponibilidad tras la administración subcutánea es del 85% y se une a proteínas plasmáticas en un 99%.

Bulevirtida es un péptido lineal formado por L-aminoácidos y se prevé que se degrade en péptidos más pequeños y aminoácidos individuales. No se prevén metabolitos activos. Por otro lado, no se detectó excreción de bulevirtida en la orina en voluntarios sanos. Se supone que la vía de eliminación principal es a través de la unión a la diana (NTCP). Los cocientes de acumulación para la dosis de 2 mg de C_{máx} y ABC fueron aproximadamente el doble. Se supone que el estado estacionario se alcanza en las primeras semanas de administración. Después de alcanzar las concentraciones máximas, los niveles en plasma disminuyeron con t_{1/2} de 4 a 7 horas.

Algunos medicamentos pueden inhibir la diana de la bulevirtida, el NTCP. No se recomienda la administración junto con tales medicamentos (p. ej. sulfasalazina, irbesartán, ezetimiba, ritonavir y ciclosporina A). Como medida de precaución, se aconseja una estrecha vigilancia clínica cuando se administren sustratos del NTCP (p.ej., fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y

hormonas tiroideas) junto con bulevirtida. En la medida de lo posible, se debe evitar la administración junto con estos sustratos (26).

Eficacia

La eficacia clínica en la HDC de la bulevirtida se investigó en dos ensayos en fase 2, abiertos, aleatorizados y controlados. Se incluyeron pacientes con infección por VHD crónica y hepatitis activa, a pesar de tratamiento con nucleósidos/nucleótidos. La población de ambos estudios era en su mayoría caucásica, con predominio del genotipo 1 del VHD.

Un primer estudio clínico multicéntrico (MYR202; NCT03546621), abierto y aleatorizado en fase 2b evaluó la eficacia y seguridad de tres dosis de bulevirtida (2, 5 y 10 mg), en combinación con tenofovir disoproxil (TDF), comparado con TDF en monoterapia durante 24 semanas más otras 24 semanas en las que todos continuaban con TDF en monoterapia (Grupo A, B, C y D, Tabla 1). Incluyó pacientes de 18 a 65 años con hepatitis D crónica con cirrosis hepática independientemente del tratamiento previo con interferón o pacientes sin cirrosis que no habían respondido a un tratamiento anterior con interferón o en los que dicho tratamiento estaba contraindicado (inclusive antecedentes de intolerancia al interferón) (27). Se excluyeron pacientes con coinfección con el virus de la hepatitis C o con VIH y aquellos que presentaban enfermedad hepática descompensada.

El estudio aleatorizó a 120 pacientes, aunque dos del grupo D no iniciaron tratamiento por lo que finalmente se incluyeron 118 pacientes en los 4 brazos (A, B, C y D, de 30 pacientes cada uno). El tratamiento con TDF 245 mg / día comenzó no menos de 12 semanas antes de bulevirtida. El 50 % de los participantes en el estudio presentaban cirrosis hepática al inicio del estudio. Los participantes presentaban enfermedad hepática compensada, la edad media era de 40,2 (9,5) años, el 66,9 % eran varones, el 85,6 % eran caucásicos, el 13,6 % asiáticos y el 0,8 % eran de raza negra. Los pacientes tenían hepatitis activa con una concentración media de Alanina Aminotransferasa (ALT) de 115 (79,5) U/l.

Las características al inicio eran similares entre los grupos de tratamiento, aunque en el grupo A, los niveles de ALT eran inferiores al resto, había más mujeres y el grado de fibrosis valorado por fibroscan era ligeramente inferior. El criterio de valoración principal del estudio fue ARN del VHD indetectable o disminución $\geq 2\log_{10}$ a partir del valor inicial hasta la semana 24. Como objetivos secundarios se incluyeron la evaluación del mantenimiento de la respuesta a las 24 semanas post-tratamiento y una variable combinada que incluía el ARN del VHD indetectable o disminución $\geq 2\log_{10}$ a partir del valor inicial hasta la semana 24 y valores normales de ALT en esa semana. En este estudio, 25 participantes desarrollaron anticuerpos contra el fármaco (ADA). No se observaron evidencias de estos ADA ni en la farmacocinética ni en la eficacia de bulevirtida (27).

La siguiente tabla (Tabla 1) resume los resultados de eficacia en este estudio en la semana 24.

Tabla 1: Resultados resumidos del estudio MYR202.

Grupo A: 2 mg de bulevirtida + TDF	Grupo B: 5 mg de bulevirtida + TDF	Grupo C 10 mg de bulevirtida + TDF	Grupo D: TDF
N= 28	N= 32	N=30	N=28
% Pacientes con ARN de VHD indetectable o disminución $\geq 2\log_{10}$ desde el inicio hasta la semana 24 (IC95%)			
53,6 (33,9-72,5)	50,0 (31,9-68,1)	76,7 (57,7-90,1)	3,6 (0,1-18,3)
% Pacientes con ARN de VHD indetectable o disminución $\geq 2\log_{10}$ y ALT normal (IC95%) Semana 24			
21,4 (8,3 -41,0)	28,1 (13,7-46,7)	36,7 (19,9-56,1)	0,0 (0,0-12,3)
% Pacientes con ARN de VHD indetectable o disminución $\geq 2\log_{10}$ y ALT normal (IC95%) Semana 48			
7,1 (0,9-23,5)	3,1 (0,1-16,2)	3,3 (0,1-17,2)	0 (0,0-12,3)
% Pacientes con normalización de ALT* Semana 24 (IC 95%)			
42,9 (24,5- 62,8)	50,0 (31,9- 68,1)	40,0 (22,7- 59,4)	7,19 (0,9- 23,5)

*Los valores de ALT ≤ 31 U/l en mujeres y ≤ 41 U/l en varones se consideraron normales.

Para la variable principal, hubo diferencias estadísticamente significativas para los 3 grupos de bulevirtida frente al de TDF ($p < 0,0001$) a las 24 semanas. Tras cesar el tratamiento con bulevirtida, a las 48 semanas (24 semanas después del cese del tratamiento) había un rebote virológico y ya no había diferencias con el grupo de TDF en monoterapia. Para la respuesta combinada (variable secundaria), ocurría lo mismo con la significación a las 24 semanas ($p < 0,05$), que ya no existía en la semana 48. Se observó una falta de consistencia entre la respuesta virológica y la respuesta bioquímica (mejor respuesta virológica con la dosis de 10mg que no se da en la respuesta bioquímica).

En el otro estudio (MYR203; NCT02888106) (22) 60 pacientes de 18 a 65 años fueron aleatorizados en 6 grupos (n = 15 en

cada brazo), pero solo se mostrarán los resultados de 4 grupos (A: PEG-IFN- α -2a en monoterapia, B: bulevirtida 2mg más PEG-IFN- α -2a, C: bulevirtida 5mg más PEG-IFN- α -2a y D: bulevirtida 2mg en monoterapia). El tratamiento se mantuvo durante 48 semanas, con un seguimiento adicional hasta la semana 72. La variable principal era la indetectabilidad de ARN del VHD a las 72 semanas, y como variables secundarias se incluían la normalización de niveles de ALT; una variable combinada con la indetectabilidad del ARN del VHD más la normalización de ALT, y la negativización o reducción en $> \log_{10}$ UI/mL del HBsAg. Debido al pequeño tamaño de los grupos, las características demográficas y clínicas al inicio, estaban descompensadas. Había un 67% de mujeres en el grupo A, frente al 27% en los grupos B y D. Los sujetos del grupo B tenían niveles más bajos de ARN de VHD, había menor proporción de pacientes cirróticos, niveles menores de ALT y de ADN de VHB que en los grupos C y D. 57/60 pacientes (95,0%) estaban infectados por el genotipo 1 del VHD.

El perfil de eficacia de bulevirtida 2 mg en este pequeño número de los pacientes fue generalmente similar a la del estudio MYR202 (27). En la semana 48, se observó un mayor número de pacientes con ARN del VHD indetectable en los grupos de bulevirtida 2mg más PEG-IFN- α -2a (80%) y bulevirtida 5 mg más PEG-IFN- α -2a (86,7%) que en el grupo de bulevirtida o PEG-IFN- α -2a en monoterapia (ambos 13,3%) (22, 23).

Los niveles de HBsAg disminuyeron ($\text{en} > 1 \log$) o fueron indetectables en el 46,7% de los receptores de 2 mg de bulevirtida más PEG-IFN- α -2a (28). No se observaron cambios en los receptores de monoterapia. La normalización de los niveles de ALT en la semana 48 fue más frecuente en pacientes que recibieron bulevirtida solamente (73,3% de los pacientes) (26, 28). Como se muestra en la Tabla 2, los resultados finales de MYR203 en la semana 72 (48 semanas de tratamiento más 24 semanas de seguimiento sin tratamiento) muestran que 2 mg de bulevirtida más PEG-IFN- α -2a siguió siendo eficaz en términos de la proporción de pacientes con niveles de ARN del VHD indetectable (53,3% vs 0% en los de PEG-IFN- α -2a) (26, 28). En la semana 72, la normalización de los niveles de ALT fue más frecuente en aquellos pacientes que recibieron bulevirtida 2 mg más PEG-IFN- α -2a (53,8%) (26, 28) sin alcanzar significación estadística. En línea con la respuesta virológica, este efecto fue menor con la dosis de 5mg.

Seis pacientes (40%) mostraron un descenso en los niveles de HBsAg ($\text{en} \log > 1$) o niveles indetectables en comparación con los pacientes que recibieron monoterapia (28).

Tabla 2: Resultados para la variable principal de eficacia (ARN) VHD indetectable del estudio MYR203 en la semana 72 de seguimiento.

Respuesta RNA	PEG- -INF	Bulevirtida (2 mg) + PEG-IFN	Bulevirtida (5 mg) + PEG-IFN	Bulevir tida (2mg)
Sujetos analizados	15	15	15	15

Sujetos que responden	0	8	4	1
Proporción (%) de aquellos que responden (95% CI)	0 (0-21,8)	53,3 (26,6-78,7)	26,7 (7,8%-55,1%)	6,7 (0,2% - 31,9%)
P valor	-	0,0022	0,0996	1,0000

A continuación, se muestran las reacciones adversas frecuentes y muy frecuentes, clasificadas por el sistema MedDRA y con frecuencia absoluta (Tabla 3).

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $<1/10$).

Seguridad

Se disponen datos de 6 estudios en los que evaluó la seguridad de bulevirtida en 239 sujetos, expuestos a distintas dosis. 191 tratados al menos durante 12 semanas (ver Eficacia).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron el aumento asintomático, dependiente de la dosis y reversible (tras la suspensión del tratamiento) de las sales biliares en suero (muy frecuente con 123 del total de 338 eventos adversos) y las reacciones en el lugar de la inyección (frecuentes) (25, 27). Ello es de esperar en la mayoría de los pacientes, teniendo en cuenta el mecanismo de acción de la bulevirtida, la cual, mediante la inactivación del NTCP, bloquea el transporte de ácidos biliares de la sangre portal a los hepatocitos (29). En pacientes con insuficiencia renal, el aumento de las sales biliares puede ser más pronunciado. No se dispone de datos sobre este efecto a largo plazo (> 48 semanas) (25). En un estudio en voluntarios sanos, bulevirtide aumentaba en 19,2 veces la exposición de ácidos biliares en plasma y en 124 veces la de ácidos biliares conjugados porque NTCP es también un transportador fisiológico de ácidos biliares (30). Sin embargo, en este estudio usaban la dosis de 10 mg, y la dosis autorizada es de 2 mg.

En los dos ensayos evaluados, se excluyeron los pacientes con alteración de la función renal (aclaramiento <60 mL/min (MYR202) o creatinina sérica $>1,5$ ULN (MYR203) eran criterios de exclusión), por lo que no existen datos de seguridad en pacientes con daño renal moderado o severo. Tampoco hay datos en menores de 18 años ni mayores de 65 ni en pacientes coinfectados por el VIH o el VHC. Los eventos adversos aumentan con la dosis de bulevirtida. La incidencia de eventos adversos fue similar en pacientes con o sin cirrosis. No existen datos de seguridad en pacientes con enfermedad hepática descompensada.

En el ensayo clínico MYR203 (28), en la semana 72, una mayor proporción de reacciones adversas se consideraron relacionadas con el PEG-IFN- α en comparación con el tratamiento con bulevirtida (534 frente a 152 eventos). Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 40\%$ de todos los pacientes del estudio) fueron el aumento de sales biliares totales, neutropenia, trombocitopenia, leucopenia y aumento de los niveles de ALT.

Un sujeto en el estudio referenciado que recibió bulevirtida más PEG-IFN- α experimentó dos efectos adversos graves de proctitis y fístula anal. Ambos efectos graves se consideraron posiblemente relacionados con el tratamiento con PEG-IFN- α y se resolvieron después de 5 a 11 días (25, 28).

La reacción adversa grave notificada con más frecuencia fue una exacerbación de la hepatitis tras la interrupción del tratamiento con bulevirtida, posiblemente relacionada con el rebote virológico después de suspender el tratamiento (27).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	
	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia, eosinofilia, leucopenia, linfopenia, neutropenia, reticulocitopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema nervioso		Mareos, dolor de cabeza, somnolencia
Trastornos cardíacos		Taquicardia
Trastornos gastrointestinales		Distensión abdominal, Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema, hiperhidrosis, prurito, erupción cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios		Hematuria
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Cansancio, enfermedad seudogripal, eritema en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, dermatitis en el lugar de la inyección, reacción local
Exploraciones complementarias	Aumento de la concentración total de sales biliares	Aumento de ALT, aumento de la amilasa, aumento de AST, aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de la creatinina en sangre, aumento de GT, reducción de la hemoglobina, aumento de INR, aumento de la lipasa, disminución del recuento de neutrófilos

La mayoría de los casos de elevación de ALT se dieron tras el tratamiento y fueron probablemente debidos a un rebote virológico y a la exacerbación de la hepatitis al suspender bulevirtida. En aproximadamente 20-60% de los pacientes, se detectaron anticuerpos (ADAs) contra bulevirtida tras 24 semanas de tratamiento, dependiendo de si se administraba en combinación con interferón (26). En el estudio MYR202 no hubo diferencias en eventos adversos entre los pacientes con o sin anticuerpos. En el MYR203 se detectaron más reacciones

en el sitio de administración entre los que presentaban anticuerpos.

Está pendiente la evaluación del efecto de la presencia de ADAs tanto en la eficacia como en la seguridad en futuros estudios en fase III.

Valoración del beneficio clínico

A pesar del uso de criterios de valoración subrogados (no mostrando criterios de valoración clínicos relevantes, como la reducción en la progresión de la enfermedad, mortalidad, trasplante hepático, etc.), la dosis de 2 mg propuesta aborda una necesidad médica no satisfecha de un tratamiento para la HDC y los datos disponibles respaldan un beneficio clínico como dosis de tratamiento inicial. Sin embargo, se sugiere que la disponibilidad de la dosis de 10 mg es deseable para los pacientes individuales que no responden o responden parcialmente a la terapia de dosis inicial de 2 mg (no respondedores o respondedores parciales) para poder aumentar la dosis y lograr la negativización del ARN del VHD, lo cual se considera el punto final deseado en un tratamiento indefinido en el tiempo.

DISCUSIÓN

La prueba de concepto clínica de la actividad de inhibición de entrada de bulevirtida se demostró en un estudio aleatorizado, abierto, fase piloto Ib / IIa (MYR201HDV; NCT02637999) (31).

Más adelante, el ensayo MYR202 (NCT03546621) estudió pacientes con HDC y replicación cuantificable del VHD, incluyendo pacientes que fracasaron al tratamiento previo con IFN o se consideraron intolerantes al IFN, así como pacientes con cirrosis compensada(27). No se estudiaron pacientes con enfermedad hepática descompensada. Los pacientes recibieron 2, 5 o 10 mg de bulevirtida una vez al día, y se usó como control pacientes que no recibieron ningún tratamiento para la HDC. Todos los pacientes recibieron tenofovir para tratar la hepatitis B crónica subyacente. La variable principal fue la respuesta de los niveles de ARN del VHD, definida como la negatividad o una disminución $\geq 2 \log_{10}$ UI¹/ml desde el inicio hasta la semana 24. Los pacientes que aceptaban participar en el subestudio de cinética, no eran elegibles en la aleatorización para el brazo control lo que supone una limitación metodológica que puede cuestionar los resultados. Excluyendo esos pacientes, los datos mantendrían la misma tendencia, pero se perdería la significación. Hay que añadir que en el brazo de bulevirtida 2 mg, las cifras de ALT basales eran inferiores, lo que plantea dudas sobre la eficacia de esa presentación que es la que se ha propuesto para el registro (26).

Por otro lado, el estudio MYR203 (NCT02888106) incluyó pacientes con enfermedad hepática compensada que eran elegibles para la terapia con IFN (28). En este estudio se usó el PEG-IFN como terapia de referencia, investigándose el efecto de 2, 5 y 10 mg de bulevirtida una vez al día como complemento

de PEG-IFN, o 2 mg de bulevirtida sola. La variable principal fue la negatividad del ARN del VHD en la semana 72 (final del período de seguimiento).

En el ensayo MYR202 el tratamiento fue de 24 semanas, seguidas por otras 24 solo con TDF, en el MYR203 el tratamiento se mantuvo 48 semanas y se investigó el efecto de la ausencia del tratamiento desde la semana 48 hasta la 72. Como la duración del tratamiento en el estudio MYR202 fue de 24 semanas, no se demostró que hubiera una respuesta virológica sostenida fuera del tratamiento (26). Por tanto, este estudio representa una estrategia de tratamiento continuo de duración indefinida, como la que se realiza con nucleósidos/nucleótidos análogos para la hepatitis B crónica o la infección por VIH. Por el contrario, la estrategia de tratamiento en el estudio MYR203 se refiere a un tratamiento de duración finita, donde el objetivo es inducir una respuesta virológica sostenida una vez finalizada la terapia. Esto es análogo al tratamiento con PEG-IFN en la hepatitis B crónica, o la estrategia de tratamiento para la hepatitis C crónica.

En ambos casos los estudios fueron exploratorios. A diferencia del caso del VIH y las hepatitis B y C crónicas, no se considera que el uso de una variable subrogada como la reducción de la viremia sirva de criterio de evaluación clínica, como es la reducción del riesgo de criterios de valoración clínicos relevantes, como la insuficiencia hepática, carcinoma hepatocelular, trasplante de hígado, mortalidad por enfermedad hepática o mortalidad global. Sin embargo, se ha reconocido desde hace mucho tiempo que, en las hepatitis crónicas, las elevaciones de ALT son indicativas de necroinflamación en curso, y la normalización de ALT se asocia con una disminución en la velocidad de progresión a cirrosis. Por lo tanto, la normalización de ALT se considera un variable subrogada aceptable del beneficio clínico, en una situación en la que la duración y el tamaño de los estudios para demostrar directamente un impacto en los criterios de valoración clínicos hacen que los ensayos controlados aleatorios para este propósito no sean factibles.

La evaluación preliminar de los datos del programa de bulevirtida por parte del esquema de medicamentos prioritarios de la EMA (PRIME) (32) indicó que la respuesta virológica se asoció de hecho con una disminución de ALT. Dado que la actividad virológica sostenida es necesaria para mantener los efectos sobre la ALT, se ha considerado que un criterio de valoración combinado de la negatividad del ARN del VHD o una disminución del ARN del VHD en $\geq 2 \log_{10}$ UI/ml y la normalización de la ALT es apropiado para evaluar el beneficio clínico en el contexto actual. Este criterio de valoración se ha implementado en el estudio de fase III MYR301 (NCT03852719) aleatorizado, en curso (n = 150), que investiga 2 mg o 10 mg de bulevirtida en comparación con ningún tratamiento para la HDC (33). El análisis intermedio del estudio ha mostrado que el porcentaje de personas que lograron respuesta virológica + bioquímica fue de 36,7% (rama 2 mg) vs. 28% (rama 10 mg) vs. 0% (rama no tratamiento).

Por tanto, ambos ensayos se consideran desde el punto de vista de un criterio de valoración definido "post-hoc" (entonces, a

¹Unidad Internacional

consecuencia de). En ausencia de rigor estadístico, sería deseable que los efectos antivirales convincentes vinculados a la normalización de ALT establezcan la eficacia en el contexto de una hepatitis viral crónica grave para la que no se han aprobado tratamientos clínicos alternativos. El beneficio no se ha establecido firmemente para ningún tratamiento, aunque se ha demostrado un efecto antiviral del PEG-IFN, que es la única terapia recomendada según las pautas, como lo ejemplifican los resultados del tratamiento en el brazo de control de MYR203 (28). Aparte de esta debilidad fundamental en los datos disponibles, que hace que la demostración de la eficacia no sea completa, es notable que en ninguno de los estudios la asignación al azar fue completamente neutral, ya que los pacientes que aceptaron participar en los subestudios de farmacocinética no fueron elegibles para la asignación al azar a los brazos de control (26). Además, ninguno de los estudios fue lo suficientemente grande como para producir una asignación al azar verdaderamente equilibrada. El principal factor que mitiga estas graves deficiencias es el hecho de que la respuesta virológica y/o bioquímica clínicamente relevante parece ser poco común en pacientes con HDC, como lo demuestra el comportamiento del brazo control en el estudio MYR202 (27).

Finalmente, en un informe más reciente presentado en la última reunión anual de la EASL (Asociación Europea para el Estudio del Hígado), pero no publicado todavía en ninguna revista indexada (34), 30 pacientes con HDC fueron aleatorizados para recibir una dosis diaria única alta (10 mg) de bulevirtida combinada con PEG-IFN α o dividida en 2 dosis de 5 mg como monoterapia durante 48 semanas. Todos los pacientes recibieron tenofovir. Se observaron fuertes disminuciones en las cifras de ARN del VHD al final de la terapia en ambos grupos (-6,09 y -4,58 log, respectivamente), volviéndose indetectables en el 86,7% y el 40% de los pacientes. Dos pacientes tratados con la combinación eliminaron el HBsAg 24 semanas después del final de la terapia, y uno de ellos fue el único paciente con ARN del VHD persistentemente indetectable. Sin embargo, la tasa de respuesta general de HBsAg fue menor que la reportada usando dosis más bajas de bulevirtida en asociación con PEG-IFN α , demostrando que el efecto sinérgico proporcionado por la combinación no aumentó en paralelo con la dosis de bulevirtida.

Los principales indicadores de comparación de tratamientos para la HDC actualmente aprobados y la extracción de los resultados más relevantes de los estudios analizados en este IPT se muestran en el ANEXO (Tabla 1 y 2).

CONCLUSIÓN

La evaluación de la eficacia de la bulevirtida, la cual ha recibido la aprobación condicional de la EMA, se basa en dos pequeños estudios de fase 2 abiertos con un diseño estadístico limitado. En el estudio MYR202 se ve una relación dosis respuesta al menos hasta 10 mg, pero también se detecta un mayor número de efectos adversos con el incremento de la dosis. Aunque la dosis propuesta de 2 mg no es óptima desde una perspectiva antiviral, con las limitaciones y posibles sesgos comentados para el estudio MYR202, está asociada con disminución del ARN VHD y con normalización de ALT (variable subrogada

del beneficio clínico aceptable, en la hepatitis viral crónica, ya que indica la reducción o el cese de la necroinflamación, que es la causa de la progresión de la fibrosis) y la respuesta parece duradera en el tiempo. Los datos de seguridad para las dosis más altas no son suficientes para una evaluación del riesgo-beneficio. En el estudio en marcha MYR301 se generarán más datos. Una vez que la seguridad de la dosis de 10mg esté suficientemente documentada, se podría plantear un cambio de la posología.

Con la evidencia disponible, la dosis de 2 mg no es óptima desde el punto de vista de la eficacia, pero podría ser aceptable si no conlleva un mayor riesgo de desarrollo de resistencia. Hasta el momento, no hay evidencia de que la dosis menor pudiera asociarse con una pérdida de la capacidad de supresión viral debida a la selección de variantes resistentes del virus.

Dado que se ha observado rebote virológico tras la discontinuación del tratamiento, no se ha establecido una duración óptima del tratamiento. Actualmente no hay datos suficientes para respaldar un efecto sostenido fuera del tratamiento de bulevirtida en combinación con PEG-IFN.

Dadas las incertidumbres sobre la dosis óptima, la eficacia, y la duración de tratamiento, una opción razonable sería tratar inicialmente solo a personas con infección por VHB y VHD que ya estén con nucleósidos y que, a pesar de los mismos, muestren datos de inflamación continuada, es decir hipertransaminasemia. Debería priorizarse el uso en personas con fibrosis avanzada, teniendo en cuenta que no hay datos de seguridad en cirrosis descompensada y, por ello, no se recomienda en esta situación. Como se desconoce la duración óptima del tratamiento, debería continuarse en tanto se objetive respuesta, reflejada por la viremia VHD y la respuesta bioquímica. Es un problema la interrupción del tratamiento por las posibles reactivaciones que puede acarrear.

La necesidad de administración de una inyección subcutánea diaria de forma prolongada puede hacer complicada la adherencia al tratamiento. Requeriría un seguimiento estrecho de la misma, para evitar rebotes virológicos que conllevaran a una exacerbación.

La efectividad esperada en el tratamiento de la hepatitis D crónica es incierta, si bien es cierto que actualmente no existe ningún tratamiento autorizado en Europa en dicha indicación. Se está a la espera de los resultados de nuevos estudios clínicos.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de no financiación para Hepcludex® (bulevirtida), para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis delta (VHD) en pacientes adultos positivos para ARN del VHD en plasma (o en suero) con enfermedad hepática compensada.

REFERENCIAS

1. Hughes SA, Wedemeyer H, & Harrison PM. Hepatitis delta virus. *The Lancet* 2011. pp 73–85. . (doi:10.1016/S0140-6736(10)61931-9)
2. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, Giorgi E, Kyomuhangi I, Martel C de, Hutin Y, & Geretti AM. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology* 2020 **73** 523–532. (doi:10.1016/j.jhep.2020.04.008)
3. Hepatitis B. *Organización Mundial de la Salud* 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
4. Limia Sánchez A & Olmedo Lucerón C. [2(nd) Seroprevalence Study in Spain, 2017-2018]. *Revista española de salud publica* 2021 **95** .
5. Ordieres C, Rodríguez M, Navascués CA, González-Diéguez ML, Rodríguez M, Cadahía V, Varela M, & Rodrigo L. Prevalence and epidemiology of hepatitis D among patients with chronic hepatitis B virus infection: A report from Northern Spain. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2017 **29** 277–283. (doi:10.1097/MEG.0000000000000795)
6. PROCEDIMIENTOS MICROBIOLOGÍA 2ª Edición | Seimc.org. 2016.
7. Niro GA, Smedile A, Ippolito AM, Ciancio A, Fontana R, Olivero A, Valvano MR, Abate ML, Gioffreda D, Caviglia GP, Rizzetto M, & Andriulli A. Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: A long-term cohort study. *Journal of Hepatology* 2010 **53** 834–840. (doi:10.1016/j.jhep.2010.06.008)
8. Buti M, Homs M, Rodriguez-Frias F, Funalleras G, Jardí R, Sauleda S, Taberner D, Schaper M, & Esteban R. Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: A long-term follow-up study. *Journal of Viral Hepatitis* 2011 **18** 434–442. (doi:10.1111/j.1365-2893.2010.01324.x)
9. Heidrich B, Manns MP, & Wedemeyer H. Treatment options for hepatitis delta virus infection. *Current Infectious Disease Reports* 2013 **15** 31–38. (doi:10.1007/s11908-012-0307-z)
10. 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. *Journal of Hepatology* 2020 **73** 533–539. (doi:10.1016/j.jhep.2020.02.030)
11. Miao Z, Zhang S, Ou X, Li S, Ma Z, Wang W, Peppelenbosch MP, Liu J, & Pan Q. Estimating the global prevalence, disease progression, and clinical outcome of hepatitis delta virus infection. *Journal of Infectious Diseases* 2020 **221** 1677–1687. (doi:10.1093/infdis/jiz633)
12. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, & Schalm SW. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. *Gut* 2000 **46** 420–426. (doi:10.1136/gut.46.3.420)
13. Fattovich G, Boscaro S, Noventa F, Pomaro E, Stenico D, Alberti A, Ruol A, & Realdi G. Influence of Hepatitis Delta Virus Infection on Progression to Cirrhosis in Chronic Hepatitis Type B. *Journal of Infectious Diseases* 1987 **155** 931–935. (doi:10.1093/infdis/155.5.931)
14. Project documents | Bulevirtide for treating chronic hepatitis D [ID3732] | Guidance | NICE.
15. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Çakaloğlu Y, Değertekin H, Gürel S, Zeuzem S, Zachou K, Bozkaya H, Koch A, Bock T, Dienes HP, & Manns MP. Peginterferon plus Adefovir versus Either Drug Alone for Hepatitis Delta. *New England Journal of Medicine* 2011 **364** 322–331. (doi:10.1056/nejmoa0912696)
16. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Hardtke S, Caruntu FA, Curescu MG, Yalcin K, Akarca US, Gürel S, Zeuzem S, Erhardt A, Lüth S, Papatheodoridis G V., Keskin O, Port K, Radu M, Celen MK, Idilman R, Weber K, Stift J, Wittkop U, Heidrich B, Mederacke I, Leyen H von der, Dienes HP, Cornberg M, Koch A, & Manns MP. Peginterferon alfa-2a plus tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis D (HIDIT-II): a randomised, placebo controlled, phase 2 trial. *The Lancet Infectious Diseases* 2019 **19** 275–286. (doi:10.1016/S1473-3099(18)30663-7)
17. Heidrich B, Yurdaydin C, Kabaçam G, Ratsch BA, Zachou K, Bremer B, Dalekos GN, Erhardt A, Tabak F, Yalcin K, Gürel S, Zeuzem S, Cornberg M, Bock CT, Manns MP, & Wedemeyer H. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2014 **60** 87–97. (doi:10.1002/hep.27102)
18. Wranke A, Serrano BC, Heidrich B, Kirschner J, Bremer B, Lehmann P, Hardtke S, Deterding K, Port K, Westphal M, Manns MP, Cornberg M, & Wedemeyer H. Antiviral treatment and liver-related complications in hepatitis delta. *Hepatology* 2017 **65** 414–425. (doi:10.1002/hep.28876)
19. Yurdaydin C, Keskin O, Kalkan Ç, Karakaya F, Çalışkan A, Kabaçam G, Oğuz Önder F, Karataylı S, Karataylı E, Deda X, Bozkaya H, Mithat Bozdayi A, & Idilman R. Interferon Treatment Duration in Patients with Chronic Delta Hepatitis and its Effect on the Natural Course of the Disease. *Journal of Infectious Diseases* 2018. pp 1184–1192. . (doi:10.1093/infdis/jix656)
20. Kamal H, Westman G, Falconer K, Duberg AS, Weiland O, Haverinen S, Wejstål R, Carlsson T, Kampmann C, Larsson SB, Björkman P, Nystedt A, Cardell K, Svensson S, Stenmark S, Wedemeyer H, & Aleman S. Long-Term Study of Hepatitis Delta Virus

- Infection at Secondary Care Centers: The Impact of Viremia on Liver-Related Outcomes. *Hepatology* 2020 **72** 1177–1190. (doi:10.1002/hep.31214)
21. Roulot D, Brichtler S, Layese R, BenAbdesselam Z, Zoulim F, Thibault V, Scholtes C, Roche B, Castelnau C, Poynard T, Chazouillères O, Ganne N, Fontaine H, Gournay J, Guyader D, Gal F Le, Nahon P, Roudot-Thoraval F, Gordien E, Grangé JD, Landman R, Hezode C, Riachi G, Lascoux-Combe C, Loustaud-Ratti V, Rosa I, Mathurin P, Nguyen-Khac E, Causse X, ... Hillaire S. Origin, HDV genotype and persistent viremia determine outcome and treatment response in patients with chronic hepatitis delta. *Journal of Hepatology* 2020 **73** 1046–1062. (doi:10.1016/j.jhep.2020.06.038)
 22. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, & Yu J. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *New England Journal of Medicine* 2002 **347** 975–982. (doi:10.1056/nejmoa020047)
 23. EU/3/15/1500 | European Medicines Agency. Disponible en <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3151500> 2015.
 24. Ni Y, Lempp FA, Mehrle S, Nkongolo S, Kaufman C, Fälth M, Stindt J, Königer C, Nassal M, Kubitz R, Sültmann H, & Urban S. Hepatitis B and D viruses exploit sodium taurocholate co-transporting polypeptide for species-specific entry into hepatocytes. *Gastroenterology* 2014 **146** . (doi:10.1053/j.gastro.2013.12.024)
 25. CHMP. ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO. Disponible en https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hepcludex-epar-product-information_es.pdf
 26. CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report. 2020. Disponible en https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hepcludex-epar-public-assessment-report_en.pdf
 27. Wedemeyer H, Bogomolov P, Blank A, Allweiss L, Dandri-Petersen M, Bremer B, Voronkova N, Schöneweis K, Pathil A, Burhenne J, Haag M, Schwab M, Haefeli WE, Wiesch JSZ, Alexandrov A, & Urban S. Final results of a multicenter, open-label phase 2b clinical trial to assess safety and efficacy of Myrcludex B in combination with Tenofovir in patients with chronic HBV/HDV co-infection. *Journal of Hepatology* 2018 **68** S3. (doi:10.1016/s0168-8278(18)30224-1)
 28. Wedemeyer H, Schöneweis K, Bogomolov PO, Voronkova N, Chulanov V, Stepanova T, Bremer B, Allweiss L, Dandri M, Burhenne J, Haefeli WE, Ciesek S, Dittmer U, Alexandrov A, & Urban S. GS-13-Final results of a multicenter, open-label phase 2 clinical trial (MYR203) to assess safety and efficacy of myrcludex B in cwith PEG-interferon Alpha 2a in patients with chronic HBV/HDV co-infection. *Journal of Hepatology* 2019 **70** e81. (doi:10.1016/s0618-8278(19)30141-0)
 29. Kang C & Syed YY. Bulevirtide: First Approval. *Drugs* 2020. pp 1601–1605. . (doi:10.1007/s40265-020-01400-1)
 30. Blank A, Eidam A, Haag M, Hohmann N, Burhenne J, Schwab M, & al. et. The NTCP-inhibitor Myrcludex B: effects on bile acid disposition and tenofovir pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2018 **103** 341–348.
 31. Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, Macievich M, Kokina K, Petrachenkova M, Lehr T, Lempp FA, Wedemeyer H, Haag M, Schwab M, Haefeli WE, Blank A, & Urban S. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase Ib/IIa study. *Journal of Hepatology* 2016 **65** 490–498. (doi:10.1016/j.jhep.2016.04.016)
 32. PRIME: priority medicines | European Medicines Agency.
 33. Phase 3 Study of Bulevirtide in Patients With CHD - Full Text View - ClinicalTrials.gov.
 34. Wedemeyer H, Schöneweis K, Bogomolov PO, Chulanov V, Stepanova T, Viacheslav M, Allweiss L, Dandri M, Ciesek S, & Dittmer U. 48 weeks of high dose (10 mg) bulevirtide as monotherapy or with peginterferon alfa-2a in patients with chronic HBV/HDV co-infection. *Journal of Hepatology* 2020 **73** S52–S53.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Nodo de la red REvalMed: Nodo de Antiinfecciosos

Jonathan Gómez-Raja. FundeSalud. Junta de Extremadura

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la Asociación Española para el Estudio de Hígado, la Sociedad Española de Trasplante Hepático, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y la Federación Nacional de Enfermos y Trasplantados Hepáticos han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed SNS.

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES		
Nombre	Bulevirtida	PEG-INF
Presentación	2 mg polvo para solución inyectable	50 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable
Posología	2 mg una vez al día en inyección subcutánea	1,5 microgramos/kg/semana en combinación con las cápsulas de ribavirina
Indicación aprobada en FT o no	Sí	No
Efectos adversos más frecuentes	Aumento de sales biliares totales, neutropenia, trombocitopenia, leucopenia y aumento de los niveles de ALT	Efectos secundarios graves, entre los que son muy frecuentes los problemas respiratorios, sensación de depresión, alteraciones del sueño, el pensamiento o la concentración, mareos, fuerte dolor de estómago o retortijones, fiebre o escalofríos, y el dolor o inflamación muscular (a veces, intensos)

Tabla 2. Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT

Resultado principal de bulevirtida + PEG-IFN frente a PEG-IFN en el ensayo MYR203					
Variable evaluada en el estudio	PEG-INF n = 15	Bulevirtida (2 mg) + PEG-INF n = 15	RAR (IC 95%) ** Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)***
Resultado principal Proporción de pacientes con niveles de ARN del VHD indetectable	0 (0%)	8 (53,3%)	53,3% (IC95: 28,1% a 78,6%)	0,0022	2 (2 a 4)