

## **Seguridad y eficacia de bulevirtida en monoterapia durante hasta 3 años en pacientes con cirrosis asociada al VHD**

Referencia original: Loglio A, Ferenci P, Uceda Renteria SC, Tham CYL, Scholtes C, Holzmann H, van Bömmel F, Borghi M, Perbellini R, Rimondi A, Farina E, Trombetta E, Manunta M, Porretti L, Prati D, Ceriotti F, Zoulim F, Bertoletti A, Lampertico P. Safety and effectiveness of up to 3 years' bulevirtide monotherapy in patients with HDV-related cirrhosis. *J Hepatol* 2022; 76: 464-469.

### **Resumen:**

La bulevirtida (BLV) ha recibido la aprobación condicional de la EMA en 2020 para el tratamiento de pacientes adultos con infección crónica compensada por el virus de la hepatitis delta (VHD). Sin embargo, actualmente se desconoce la efectividad y seguridad de BLV administrada como monoterapia frente al VHD más allá de las 48 semanas en pacientes con cirrosis. Este artículo corto describe a tres pacientes con cirrosis compensada debida al VHD tratados con BLV (10 mg/día como dosis inicial) durante un máximo de 3 años en un programa de uso compasivo. Todos ellos estaban con tenofovir (TDF) con anterioridad al inicio de BLV. Se determinaron los niveles de Ag relacionado con el core (HBcrAg) y ARN del virus de la hepatitis B (VHB), y los marcadores de células T específicos frente al VHD y VHB. Se suspendió BLV en una paciente en semana 48 para evitar interacciones con la quimioterapia, al presentar un cáncer de endometrio en ese momento. En ella, después de lograr una respuesta virológica y bioquímica, el rebote virológico y bioquímico inicial se siguió de una

normalización de la ALT junto con niveles bajos de ARN-VHD y HBsAg. En los dos pacientes tratados de forma continua durante 3 años, las respuestas virológicas y bioquímicas se mantuvieron durante todo el período de tratamiento incluso después de reducir de la dosis de BLV a 5 mg/día y, en uno de ellos, a 2 mg/día. En un paciente con cirrosis compensada avanzada, las pruebas de función hepática mejoraron significativamente y desaparecieron las várices esofágicas. No hubo problemas de seguridad, ya que el aumento de sales biliares fue asintomático. Los niveles de ARN-VHB permanecieron indetectables en todos los pacientes, y los niveles del HBcrAg mostraron una disminución progresiva, aunque modesta, durante el tratamiento. No se detectaron células T productoras de interferón- $\gamma$  específicas frente al VHD. En conclusión, la administración continua de BLV durante 3 años conduce a excelentes respuestas virológicas y clínicas en pacientes con cirrosis asociada al VHD que tenían contraindicaciones para la terapia con interferón.

### **Comentario:**

Hasta hoy, la infección por VHD solo se podía tratar con interferón. Las tasas de respuesta virológica a interferón de la infección por VHD son muy pobres, por debajo del 50% al finalizar tratamiento. Por si fuese poco, la recurrencia tras la suspensión es muy frecuente, de modo que menos de un 15% mantiene una respuesta tras finalizar interferón. Además, muchos pacientes infectados por VHD reúnen contraindicaciones para recibir interferón, particularmente enfermedad hepática avanzada. Por ello, disponer de un nuevo tratamiento para la infección por VHD es un gran avance.

Los resultados de BLV en los ensayos en fase 2, MYR202 y MYR203, son alentadores, pero están lejos de ser ideales. En el MYR202, se analizó BLV, a dosis de 2 mg/día, 5 mg/día y 10 mg/día, en combinación con TDF durante 24 semanas. BLV consiguió al finalizar tratamiento tasas de respuesta virológica, definida como ARN-VHD indetectable o caída de 2 log<sub>10</sub>, superiores al 50%, mientras que para la rama control, solo con TDF, fue menor del 5%. La normalización de ALT se observó en más de un 40% de los participantes tratados con BLV. Sin embargo, el ARN-VHD rebrotó tras finalizar BLV entre el 60% y 80% de aquellos con respuesta. En el MYR23, prolongando BLV hasta 48 semanas, se pudieron conseguir tasas de recurrencia algo menores en algunas de sus ramas.

Los tres casos comunicados aportan una mayor duración de la exposición a BLV sobre la experiencia previa, junto con una estrategia de reducción de dosis, partiendo de dosis máximas, que no se ha empleado en los ensayos. Además, son casos con contraindicaciones para recibir interferón, por lo que solo se tratan BLV, más TDF para el VHB. Todos los casos consiguen supresión del ARN-VHD, con normalización de ALT. Incluso uno de los casos muestra datos de regresión de la hipertensión portal. El caso en el que se interrumpió BLV mantuvo ARN-VHD muy bajo y ALT normal al finalizar el seguimiento. A pesar de ser un tratamiento inyectado diariamente, los pacientes lo cumplieron bien y sin efectos adversos reseñables. En definitiva, el uso de BLV de modo indefinido puede significar una mejoría final de las expectativas de vida en estos pacientes con enfermedad hepática avanzada asociada al VHD. Adicionalmente, se abre la



posibilidad de reducir las dosis de BLV a largo plazo, manteniendo la respuesta obtenida con dosis altas, reduciendo las posibilidades de efectos adversos y disminuyendo costes.

Dr. Juan Macías

Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Hospital Universitario Virgen de Valme

Sevilla