

Seguridad y eficacia de bulevirtide en combinación con tenofovir disoproxil fumarato en pacientes con coinfección por los virus de hepatitis B y delta (MYR202): un ensayo en fase 2, multicéntrico, randomizado, abierto, de grupos emparejados.

Referencia original: Wedemeyer H, Schöneweis K, Bogomolov P, Blank A, Voronkova N, Stepanova T, Sagalova O, Chulanov V, Osipenko M, Morozov V, Geyvandova N, Sleptsova S, Bakulin IG, Khaertynova I, Rusanova M, Pathil A, Merle U, Bremer B, Allweiss L, Lempp FA, Port K, Haag M, Schwab M, Zur Wiesch JS, Cornberg M, Haefeli WE, Dandri M, Alexandrov A, Urban S. Safety and efficacy of bulevirtide in combination with tenofovir disoproxil fumarate in patients with hepatitis B virus and hepatitis D virus coinfection (MYR202): a multicentre, randomised, parallel-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2023 Jan;23(1):117-129. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00318-8. Epub 2022 Sep 13.

Resumen:

La curación de la infección por VHD en los coinfectados por el VHB sigue elusiva. Además de peginterferón α (PegIFN α) se está usando bulevirtide (BLV) - myrcludex B[®] y Hepcludex[®] -, un inhibidor de la entrada del VHB y del VHD de primera generación. Es un péptido miristoilado sintético optimizado derivado del dominio pre-S1 de la proteína mayor LHBS del HBsAg (p39/Gp42). BLV bloquea al receptor polipeptídico cotransportador de taurocolato sódico (NTCP). Se desconocen tanto su dosis más adecuada como el tiempo total de administración. En este estudio multicéntrico ruso-alemán se estudiaron de forma aleatorizada 120 pacientes coinfectados VHB-VHD, 50% con cirrosis

hepática, en los que el tratamiento con PegIFN α fracasó o estaba contraindicado. Se compararon 3 dosis diarias de BLV de 2 mg (n=28), 5 mg (n=32) y 10 mg (n=30) además de tenofovir disoproxil fumarato (TDF) 245 mg/día durante 24 semanas. Los expuestos sólo a TDF fueron controles (n=20). El endpoint primario fue la negativización o una caída de 2 log del RNA plasmático del VHD. Se siguió a los pacientes durante 48 semanas. En la semana 24 en 54% de los tratados con 2 mg, 50% de los tratados con 5 mg y 77% de los tratados con 10 mg de BLV además de TDF se observó negativización o caída de ≥ 2 log en el RNA del VHD plasmático. A las 48 semanas el RNA del VHD plasmático repuntó una mediana de 1,923 log IU/mL (BLV 2 mg,) de 1,732 log (5 mg) y de 2,030 log (10 mg). La rigidez hepática medida por FibroScan disminuyó de forma paralela a la concentración plasmática del VHD, especialmente en el grupo de 10 mg. En biopsias hepáticas seriadas de 22 pacientes se demostró una caída similar de la carga viral del RNA del VHD en los hepatocitos en todos los tratados con BLV, pero no en los tratados con TDF. No se registraron muertes en los tratados con BLV. Un total de 9% (con BLV 2 mg) de y 7% (10 mg) presentaron efectos adversos (EA) graves como elevación asintomática de las sales biliares y de AST y ALT plasmáticas. Otros EA fueron trombocitopenia y leucopenia ambas en el 11% de aquéllos con BLV.

Se concluye que BLV produjo una caída significativa del RNA plasmático del VHD tras 24 semanas del tratamiento, aunque con rebrote tras su cese. Esto sugiere que BLV debe ser administrado más tiempo y combinado con otros fármacos. Se descartó que la monoterapia con TDF inhiba la replicación del VHD. También se demostró que la combinación de BLV y TDF no afecta la

concentración de HBsAg en los coinfectados VHB-VHD HBeAg negativos (91% de los pacientes)

Comentario:

La coinfección por VHB-VHD afecta entre 10-25 millones de personas a nivel mundial. Esta coinfección acelera el desarrollo de cirrosis hepática y hepatocarcinoma por lo que es imperativo conseguir un tratamiento curativo frente al VHD. PegIFN α ha mostrado eficacia en menos de un tercio de los pacientes con coinfección VHB-VHD y tiene muchos efectos secundarios. Algunos polímeros de los ácidos nucleicos, el inhibidor de la prenilación lonafarnib y el peginterferón lambda parecen prometedores.

Desde el 2005 se han introducido los inhibidores de la entrada para tratar el VHD siendo el primero de ellos BLV. Este fármaco mostró buenos resultados en estudios en fase 1. En estudios piloto en fases de desarrollo 1b y 2a en 24 coinfectados VHB-VHD 2 mg de BLV sólo o combinado con PegIFN α produjo un descenso en los niveles plasmáticos de RNA del VHD y en los de ALT en el brazo de monoterapia con BLV. Se desconocía la dosis más adecuada de BLV que mantuviese su eficacia antiviral y sin importantes EA. Este estudio arroja diferentes enseñanzas. Dosis de BLV de hasta 10 mg diarios son bien toleradas. Además, todas las dosis de BLV, de 2 mg, 5mg y 10mg, descendieron de forma significativa o negativizaron los niveles plasmáticos de RNA del VHD (con similares resultados biopsias hepáticas), normalizaron la ALT y disminuyeron significativamente la rigidez hepática. El mayor problema fue el repunte de la carga viral del RNA del VHD en 91% de los pacientes al suspender el tratamiento con BLV.

Este estudio muestra datos prometedores de BLV. Dosis de sólo 2 mg inhiben la replicación del VHD, pero deben mantenerse más de 24 semanas para evitar el repunte viral tras su supresión. Por otra parte, probablemente se necesita encontrar otro fármaco acompañante a BLV, para que el efecto antiviral sobre el VHD sea mantenido.

Dr. Víctor Asensi
Unidad de Enfermedades Infecciosas-VIH
Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA)
Universidad de Oviedo
Oviedo
vasensia@gmail.com