

Resumen del Congreso de la AASLD 2019



GRUPO DE ESTUDIO DE HEPATITIS
VÍRICAS - SEIMC

Estudios clínicos sobre virus de las hepatitis

Autor: Dr. Luis E. Morano Amado

Unidad de Patología Infecciosa

Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro

Vigo

Este año el congreso de la AASLD ha continuado mostrando un descenso del número de comunicaciones sobre infección por virus de la hepatitis C (VHC), que se centraron en estudios de trasplante de órganos de donante VHC positivo a receptor VHC negativo, la primera comunicación sobre una vacuna preventiva del VHC, resultados de estudios de retratamiento de pacientes con fracaso virológico previo, estudios de resistencias, nuevas formulaciones de antivirales de acción directa (AAD) en población pediátrica, tratamientos cortos en pacientes con cirrosis o infección reciente, además de estudios de eliminación o de estrategias para simplificar el tratamiento, el diagnóstico o mejorar la adherencia y el acceso al tratamiento de los pacientes. Por ello, hemos elegido una comunicación sobre trasplante VHC+ a receptor -, otra sobre tratamiento de corta duración en pacientes con cirrosis, y el ensayo clínico (EC) de la vacuna del VHC. Se han presentado un número importante de estudios preliminares de tratamiento de la hepatitis B (VHB) con fármacos dirigidos a nuevas dianas de tratamiento, que tienen como objetivo obtener la cura funcional de la infección por el VHB, incluyendo también una vacuna terapéutica, estos nuevos tratamientos, muy prometedores, tienen efecto, no solo sobre los marcadores terapéuticos clásicos, como HBeAg, ADN-VHB o HBsAg cuantificado, sino sobre el ADN-ccc (RNA del VHB), otra novedad fue también la presentación de combinaciones dobles o triples de estos fármacos con resultados muy prometedores pero en fase de desarrollo clínico muy preliminar, por ello seleccionamos una comunicación en la que se analiza la eficacia de una nueva vacuna frente al VHB (vacuna trivalente) que podría permitir aumentar las tasas de cobertura vacunal en las denominadas poblaciones difíciles con tasa de

respuesta a los preparados utilizados en la actualidad menores de las obtenidas en la población general.

Finalmente, en relación con el virus de hepatitis delta (la infección vírica hepática con peor pronóstico), hemos completado la selección con dos estudios, el primero que muestra la situación epidemiológica, clínica, pronóstica y terapéutica, de los pacientes con infección por el virus de la hepatitis delta en España y el segundo sobre la utilidad de un inhibidor de la replicación (lonafarnib) combinado con interferón lambda y ritonavir.

Long-term clinical outcomes in a multicenter spanish cohort of patients with chronic hepatitis delta. Palom A, Rodríguez-Tajes S, Álvarez Navascués C, García-Samaniego J, Riveiro Barciela M, Lens S, Rodríguez M, Esteban R and Buti M. P-1053.

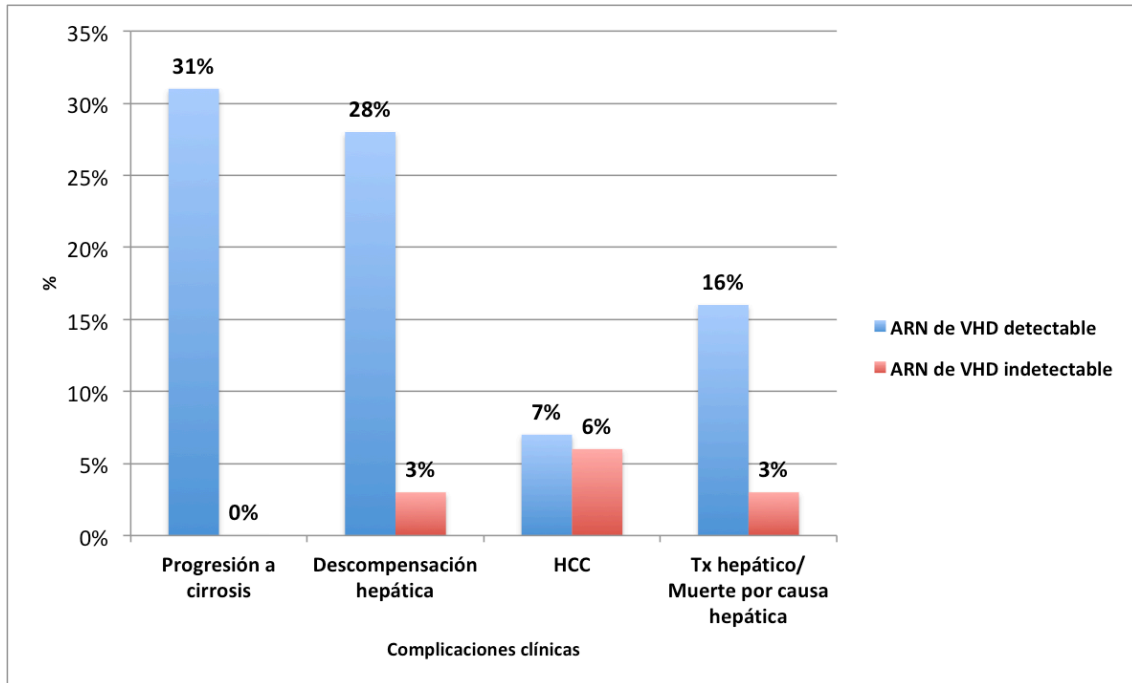
Objetivo: El impacto de la detección del RNA del VHD en la progresión de la hepatitis delta crónica en el mundo real ha sido escasamente estudiado. El objetivo de este estudio es valorar el desarrollo de eventos clínicos en una cohorte en relación con la presencia de RNA VHD + y el impacto del tratamiento con interferón (IFN).

Métodos: Estudio multicéntrico de todos los pacientes con anti-VHD positivo con enfermedad hepática compensada, se realizó un seguimiento clínico y de analítico, incluyendo determinaciones del RNA VHD cada 6 meses durante un seguimiento de al menos un año.

Resultados: Entre 2888 personas con HBsAg positivo, 151 (5.2%) tuvieron anti-HDV positivo y 118 fueron incluidos en el análisis. Las características basales fueron: 42% hombres, edad mediana fue 49 años, 19% usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), 73% tuvieron RNA VHD positivo y 30% cirrosis. Los pacientes con RNA VHD detectable tuvieron más a menudo elevación del ALT y cirrosis hepática que aquellos con viremia indetectable. Después de una media de seguimiento de 8 años, las personas con RNA VHD inicialmente detectable fueron más propensas a desarrollar cirrosis (31% vs 0%, $p=0.002$) y/o descompensación hepática (29% vs 3%, $p=0.019$), Figura 1. La tasa de mortalidad fue 0.44 por 1000 personas/mes. La probabilidad de aparición de un evento clínico fue del 6%, 25% y 80% en función del BEA score. El RNA del VHD

se hizo indetectable en el 24% de los pacientes bien tras terapia con IFN o espontáneamente (31% vs 13%, $p=0.29$). La aparición de descompensaciones hepáticas se redujo en los pacientes tratados con IFN (11% vs 29%, $p=0.026$).

Figura 1



En el análisis multivariante del modelo de Cox, los factores asociados con el desarrollo de eventos clínicos fueron la presencia de cirrosis hepática (HR 1.24, IC 95% 1.059-1.451, $p=0.008$), y el BEA score (HR 1.11, IC 95% 1.056-1.171, $p<0.001$) mientras el IFN (HR 0.85, IC 95% 0.747-0.976, $p=0.021$) y el recuento plaquetario (HR 0.83, IC 95% 0.713-0.956, $p=0.011$) fueron factores protectores.

Conclusiones: Las personas con hepatitis crónica delta (HCD) y RNA-VHD persistentemente positivo tuvieron un pronóstico peor en términos de eventos clínicos, el BEA score demostró ser una herramienta útil para predecir el riesgo de desarrollo de descompensación hepática y hepatocarcinoma. El tratamiento

con IFN tuvo un impacto clínico beneficioso en la reducción de la aparición de descompensación hepática, incluso en ausencia de respuesta virológica.

Comentario: Este trabajo muestra cual es la situación epidemiológica actual de la HDC en España, si bien los UDVP siguen representando hasta un 20% de las personas con infección crónica por este virus, esta cifra está lejos de la observada en trabajos previos realizados en España, probablemente (aunque los autores no lo describen) en la actualidad muchos de los casos se producen en inmigrantes de países con elevada prevalencia del VHD. Otro dato concordante con el mal pronóstico de la infección crónica por el VHD es que hasta el 30% de los pacientes presentaron en el momento de la inclusión cirrosis hepática (descrita hasta un 80% a los 5-10 años de la infección por el VHD). La tasa de la respuesta viral sostenida (RVS) con interferón descrita en la literatura coincide con la del presente trabajo (20%), en el que se muestra un efecto beneficioso del tratamiento con IFN sobre la aparición de eventos clínicos adversos, fundamentalmente, pero no exclusivamente entre aquellos que alcanzan la indetectabilidad del RNA del VHD, el beneficio de disminuir al menos 2 logaritmos el RNA del VHD mostrado en otros estudios, es motivo por el que recientemente los expertos recomiendan que el objetivo en los ECs de nuevos fármacos para el curar la infección por el VHD sea alcanzar esta meta virológica. Además, este trabajo muestra la utilidad para determinar el pronóstico de estos pacientes de la utilización del BEA score (edad, sexo, región geográfica de origen, plaquetas, bilirrubina e INR) índice desarrollado para predecir el desarrollo de complicaciones hepáticas en pacientes con hepatitis delta (Calle Serrano B, et al. Journal of Viral Hepatitis, 2014, 21, e154–e163). Por otra parte, otra comunicación de este congreso (Moore A, et al. Abst Poster 957. J Hepatol

2019; 70 (Suppl 1): 585-6A) alertó del bajo cumplimiento de las guías clínicas, que recomiendan en Europa realizar a todos los pacientes con infección por el VHB la determinación del VHD, lo que solo se realizó en un 27% de los casos de pacientes con HBsAg positivo.

A phase 2 study of lonafarnib, ritonavir and peginterferon lambda for 24 weeks: interim end-of-treatment results from the Lift HDV study. Koh C, Da B, Surana P, Huang A, Kapuria D, Rotman Y, Vittal A, Gilman C, BenYakov G, Lai C, Kleiner D, Rahman F, Hercun J, Dahari H, Glenn J and Heller T. LO8.

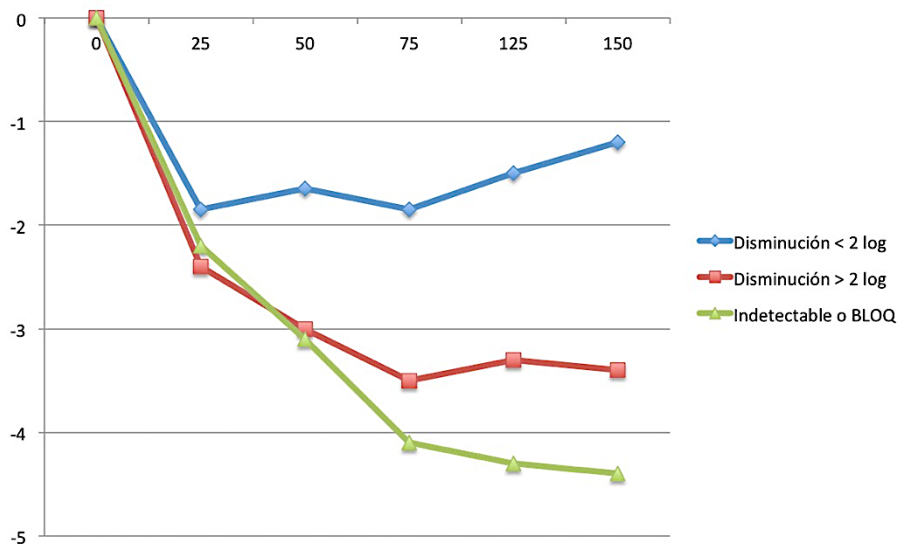
Objetivo: Estudiar los efectos terapéuticos (disminución en $>2\log$ el ARN de VHD tras 24 semanas desde el inicio del tratamiento) y la seguridad de la triple terapia con Lonafarnib (LNF), ritonavir (RTV) y peginterferon lambda (LMD) de los pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis D (VHD).

Métodos: Ensayo clínico abierto en fase 2a. Se incluyeron 26 pacientes adultos con infección por VHD crónica y RNA de VHD cuantificable en suero (límite inferior de cuantificación <40 UI/ml) que fueron tratados con LNF 50mg oral y RTV 100mg dos veces al día y LMD subcutáneo 180 mcg/semana durante 24 semanas y posteriormente, se monitorizaron durante las siguientes 24 semanas post-terapia. Tenofovir o Entecavir se había iniciado antes de la terapia. Se evaluaron parámetros de seguridad, pruebas hepáticas, farmacocinética, histología y marcadores virológicos (RNA de VHD y DNA de VHB).

Resultados: En este estudio en curso, los pacientes fueron 60% hombres, edad media de 40 años e incluían sujetos asiáticos (52%), caucásicos (32%) y africanos (16%). La mediana de las evaluaciones iniciales incluyó: ALT (64 UI / ml), AST (47 UI / ml), Fibrosis de Ishak (3), inflamación HAI modificada (9), ADN del VHB (<21 UI / ml) y ARN de VHD (4,74 UI) / mL). Después de 12 semanas de terapia (21 de 26 sujetos), la disminución media del RNA del VHD desde el inicio fue de 3,6 log UI / ml (RIC: 2,6-4,2, $p <0,0001$) con 5 pacientes (24%)

logrando RNA del VHD indetectable y 5 pacientes (24%) con RNA de VHD por debajo del límite inferior de cuantificación (BLOQ).

Figura 1. Cambios en el RNA de VHD desde la situación basal al final de la terapia.



Al final de la terapia (19 de 26 sujetos), la disminución media del ARN del VHD fue de 3,4 log UI / ml (RIC: 2,9-4,5, $p < 0,0001$) con 7 pacientes (37%) que lograron RNA del VHD indetectable y 3 pacientes (16 %) BLOQ. 18 de 19 pacientes (95%) lograron una disminución > 2 log durante las 24 semanas de tratamiento (Figura 1).

Los eventos adversos fueron principalmente leves-moderados e incluyeron efectos secundarios gastrointestinales, pérdida de peso, hiperbilirrubinemia y anemia. La terapia se redujo en dosis en 3 pacientes y se suspendió en 4 pacientes.

Conclusiones: La terapia de combinación triple con LNF/RTV/LMD en pacientes con infección crónica por el VHD parece segura y bien tolerada hasta 6 meses, en la mayoría de los pacientes. Después de 24 semanas, casi todos alcanzan

una disminución > 2 log en el RNA del VHD durante la terapia y >50% logran niveles de RNA del VHD indetectable o por debajo de BLOQ. Estos resultados provisionales apoyan la exploración continua de esta combinación terapéutica en VHD.

Comentario: Existen alrededor de 15-20 millones de personas infectadas por el VHD en todo el mundo. Hasta el 80% de ellas desarrollan una cirrosis después de 5-10 años de evolución de la infección, con un mayor riesgo de descompensación hepática, aparición de hepatocarcinoma o fallecimiento que las personas mono infectadas por el VHB. En la actualidad, el único fármaco comercializado que se utiliza para el tratamiento de estos pacientes es el interferón pegylado (Peg-IFN) durante 48 semanas (la extensión de la duración del tratamiento no mejora la eficacia), con resultados poco satisfactorios (<30% de los pacientes negativizan el HBsAg y el RNA del VHD alcanza la indetectabilidad), a lo que se añade la conocida toxicidad relacionada con la administración de este fármaco. Los análogos de los nucleos(t)idos utilizados para el tratamiento del VHB son ineficaces frente al VHD. Por lo anterior urge el desarrollo de nuevas molecular activas frente al VHD, en la actualidad 4 potenciales fármacos con actividad contra diversas dianas del VHD se encuentran en desarrollo, una nueva formulación mejor tolerada del IFN (IFN-Lambda), Bulevirtide (Myrcludex b) un inhibidor de la unión con el receptor NTCP (sodium taurocholate correceptor peptide) que se administra por vía subcutánea, del que también se han comunicado resultados esperanzadores en el AASLD 2019 (Wedemeyer H, et al. Abst Oral 85. J Hepatol 2019; 70 (Suppl 1): 58A-59A), un polímero de ácido nucleico (REP 2139-Ca) administrado por vía intravenosa, que elimina la circulación de HBsAg al bloquear la liberación de

partículas subvirales y por último el Lonafarnib (LNF), un inhibidor de la prenilación, que como es conocido, desempeña un papel vital en el ciclo de vida del VHD, la interrupción de la prenilación del antígeno de la hepatitis delta grande (LDHAg) impide su capacidad de interactuar y formar partículas secretadas con el HBsAg. Este fármaco, presenta una importante toxicidad gastrointestinal, por lo que con la finalidad de mejorar su eficacia y disminuir su toxicidad se administra conjuntamente con una dosis baja de ritonavir (RTV), un inhibidor del CYP4503A4, lo que permite administrar una dosis más baja del fármaco y disminuir su toxicidad. En estudios previos la administración conjunta con Peg-IFN consiguió mayor eficacia en términos de disminución del RNA del VHD. En el estudio actual la administración conjunta del fármaco con RTV e IFN-Lambda durante 24 semanas fue segura, tolerable y eficaz (el 95% de los pacientes alcanzaron una disminución del RNA del VHD de 2 logaritmos o la indetectabilidad de este marcador virológico). El ensayo clínico D-LIVR está en fase de reclutamiento de 400 pacientes en tratamiento con un análogo de nucleos(t)ido para el VHB, en los que se compara la eficacia de 4 brazos diferentes (LNF+RTV, LNF+RTV+Peg-IFN, monoterapia con Peg-IFN y por último placebo). Estos estudios con LNF, y los que se están realizando con los otros fármacos citados con anterioridad, permiten un cierto grado de optimismo en el manejo terapéutico futuro de la infección por el VHD.

The first randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial of vaccines to prevent chronic hepatitis C virus infection in an at-risk population. Page K, Melia M, Terilli Veenhuis R, Massaccesi G, Wagner K, Osburn W, Giudice L, Stein E, Asher A, Vassilev V, Lin L, Nicosia A, Capone S, Folgori A, Wierzbicki M, Chang S, Liang J, Ghany M, Gorman R, Wolff P, Lum P and Cox A. LP17.

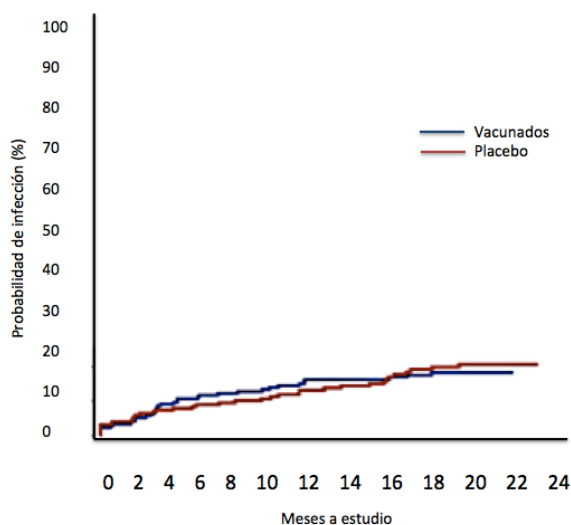
Objetivo: Evaluar la seguridad y la eficacia de una pauta vacunal con una primera dosis de vacuna vector recombinante de derivados de adenovirus tipo 3 de chimpancé seguido de una segunda dosis de vacuna vector recombinante Ankara modificada para la prevención de infección crónica por virus de hepatitis C (VHC).

Métodos: Ensayo clínico aleatorio, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo. Los sujetos a estudio eran adultos entre 18 a 45 años, no infectados por el VHC y en riesgo de infección debido al uso activo de drogas inyectables. Se aleatorizaron para recibir la pauta vacunal o placebo en los días 0 y 56. Se monitorizaron la reactogenicidad, los eventos adversos (EA) y la carga viral (CV) de VHC. La variable principal fue la progresión a infección crónica por VHC a los 6 meses, las secundarias incluyeron los cambios en CV desde la infección y los picos de CV.

Resultados: Un total de 455 participantes recibieron la pauta de vacunación o dos dosis de placebo (232 y 222, respectivamente) y 202 y 199 fueron seleccionados en estos grupos para los análisis de protocolo. La incidencia general de infección fue de 13.0 infecciones/100 años-persona (Figura 1). No

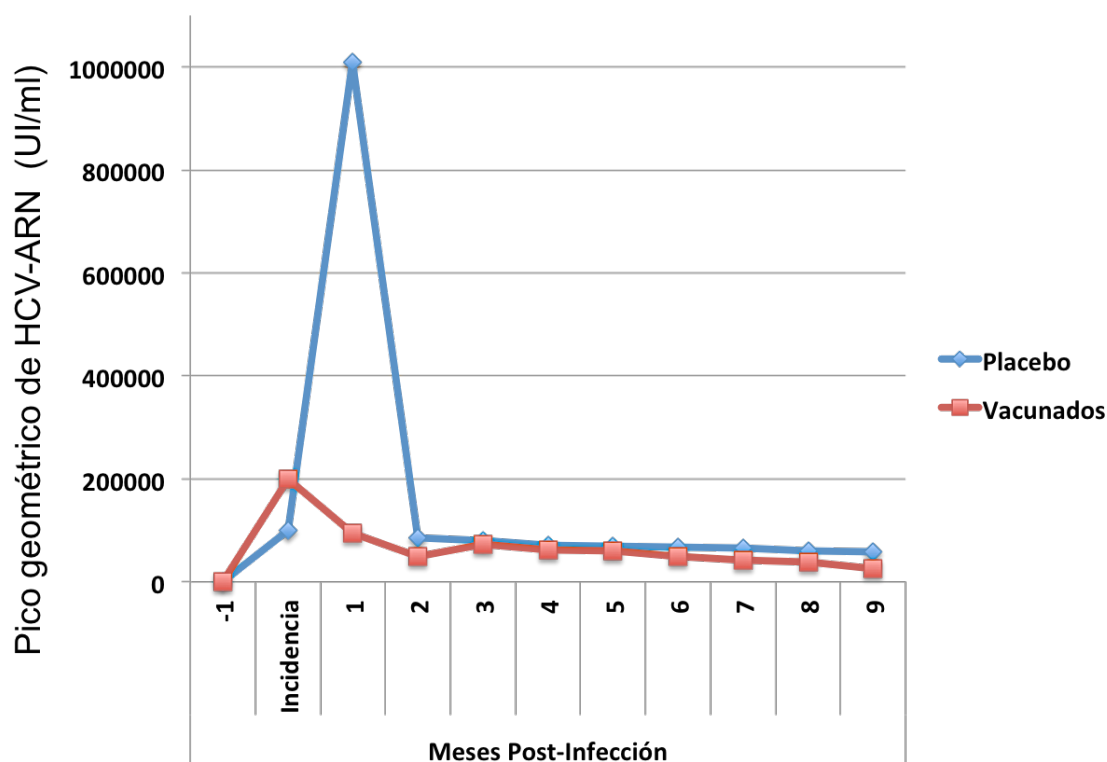
hubo diferencias en la tasa de infección crónica a los 6 meses entre los brazos de vacuna y placebo, con 14 participantes con infección crónica en cada grupo.

Figura 1. Incidencia de hepatitis C crónica en sujetos a estudio.



La eficacia de la vacuna en la prevención de la infección crónica fue de -0.53 (intervalo de confianza [IC] del 95%, -2.5 a 0.34). Se observaron diferencias significativas en el pico medio geométrico (GMP) del ARN del VHC (Figura 2) y el aumento del pliegue medio geométrico (GMFR) de la infección incidente entre los grupos de vacuna y placebo: el ARN del VHC del GMP fue de 193,795 UI/L y 1,078,092 UI/L y GMFR fue 0.2 y 13.5, respectivamente a 1 mes. De los sujetos vacunados, el 78% generó respuestas de células T a uno o más grupos de antígeno de vacuna. En general, la vacuna fue segura y bien tolerada sin efectos adversos graves relacionados con la vacuna. Hubo más notificaciones de EA después de cualquier inyección en el grupo de vacuna (81%) que en el grupo de placebo (59%), debido a las reacciones en el lugar de inyección. Se produjeron EA graves y muertes no relacionadas con frecuencias similares en los dos grupos.

Figura 2. Pico de ARN-VHC en sujetos vacunados y en los que recibieron placebo.



Conclusiones:

Este ensayo clínico de Fase I/II demuestra que el régimen de vacunación contra el VHC no brindaba protección contra la infección crónica, pero provocó respuestas inmunes manteniendo un buen perfil seguridad y observándose diferencias en la cinética viral después de la infección, incluida una disminución significativa del ARN del VHC GMP frente a los receptores de placebo.

Comentario: En muchos países desarrollados como USA se produce un aumento continuo de fallecimientos producidos por el los virus de las hepatitis virales (VHB, VHC), a lo que se asocia un aumento de la incidencia de las infecciones agudas por el VHC, lo que hace necesario no solo diagnosticar y

tratar a las personas infectadas, si no también prevenir las nuevas infecciones mediante el desarrollo de una vacuna eficaz con el fin alcanzar los objetivos de desarrollado por la OMS para eliminar el VHC, fundamentalmente entre los usuarios a drogas por vía parenteral (UDVP), el objetivo del presente estudio fue valorar la eficacia de la primera vacuna desarrollada para prevenir la infección por el VHC entre UDVP, tras la administración de 2 dosis de la misma. Los pacientes incluidos se inyectaban activamente drogas durante la realización del estudio, la vacuna no produjo una reducción de la incidencia del VHC en relación con la observada con el placebo, su tolerancia fue adecuada, no observándose efectos adversos relacionados con la administración de la misma. Las buenas noticias por lo tanto fueron la buena tolerancia de la vacuna, un menor pico de viremia del VHC entre los vacunados e infectados y la inducción de una respuesta de células T (aunque menos robusta que la observada en voluntarios sanos) y el hecho que se pudiera objetivar que probar vacuna en la población de UDVP es posible. Sin embargo, se requieren estrategias adicionales con la información proporcionada por esta vacuna.

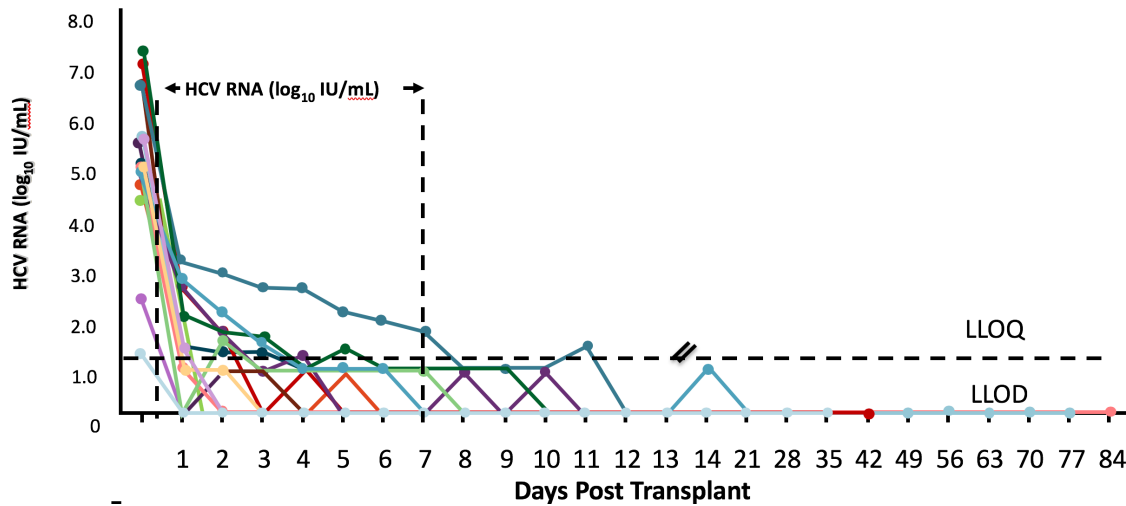
Transplantation from HCV-infected donors to HCV-uninfected recipients: short course therapy to prevent transmission. J. Feld J, Cypel M, Kumar D, Tinckam K, Kim J, Schiff J, McDonald M, Badiwala M, Reichman T, Marks N, Bahinskaya I, Kamkar N, Keshavjee S, Singer L and Humar A. O38.

Objetivo: Evaluar la terapia con AAD preventiva combinada con un bloqueador de entrada del VHC ezetimiba (EZE) seguido de 1 semana de terapia para prevenir o eliminar rápidamente la infección por VHC.

Métodos: Se consideraron donantes infectados por el VHC para el trasplante de pulmón, corazón, riñón o riñón-páncreas (RP). Los receptores recibieron glecaprevir/pibrentasvir (G/P) 300/120 mg más EZE 10 mg 6-12 h antes del trasplante y luego diariamente durante 7 días por vía oral o por sonda nasogástrica (SNG) según se requirió. Para el trasplante de pulmón, se usó perfusión pulmonar ex vivo durante 6 h cuando se indicó clínicamente. Se usó la preservación en frío estándar para otros órganos. El RNA del VHC se determinó diariamente durante 14 días y luego semanalmente durante 10 semanas (Abbott RealTime)

Resultados: Hasta la fecha, 13 receptores negativos al VHC han recibido trasplantes de 9 donantes positivos para el VHC: 5 pulmón, 5 riñón, 2 corazón y 1 RP. La mediana de edad del receptor fue de 60 (27-76) años, 11 (85%) eran hombres y 11 (85%) eran caucásicos. El nivel medio de ARN del VHC del donante fue de 5.23 log₁₀IU/ml (rango 2.24-6.23). Solo 4 (31%) receptores desarrollaron viremia cuantificable en cualquier punto posterior al trasplante con un RNA del VHC máximo de 2.96 log₁₀IU/ml. El RNA del VHC disminuyó

rápidamente y no fue cuantificable en el día cuarto día del postoperatorio (POD) en todos los casos (Figura 1).



Otros seis pacientes (46%) tuvieron RNA del VHC detectable pero no cuantificable (<15 UI/ml) en POD1, que era indetectable por POD2 en 5 y POD4 en 1. Los 4 con RNA del VHC cuantificable recibieron trasplantes de riñón (3) o RP (1) pero ningún otro factor se asocio con la aparición de viremia post-trasplante. Hasta la fecha no se han notificado recaídas con una mediana de seguimiento de 10.2 semanas (rango 1-12.1) Un paciente con trasplante de pulmón murió 10 semanas después del trasplante de sepsis, pero nunca tuvo RNA del VHC detectable. No se comunicaron otros eventos adversos graves, y la medicación fue bien tolerada (Tabla 1 y 2).

Tabla 1. Efectos Adversos

Seguridad	Receptores (N = 25)
EAs	22
▪ Eventos totales, n	15 (60)
▪ Pacientes con EA, n (%)	1
▪ EA relacionados con el tratamiento, n	0
▪ EA requiriendo suspensión, n	0
Rechace de órgano requiriendo tratamiento, %	35
▪ Pulmón	75
▪ Corazón	0
▪ Riñón/riñón-páncreas	0

Tabla 2. Alteraciones analíticas en el los receptores de órgano VHC+

Alteraciones analíticas, n (%)	Receptores (N = 25)
Elevación ALT	2 (8)
▪ Grado 2	1 (4)
▪ Grado 3	1 (4)
▪ Grado 4	0 (0)
Elevación de Bilirrubina	4 (16)
▪ Grado 2	1 (4)
▪ Grado 3	2 (8)
▪ Grado 4	0 (0)
Elevación de CPK	11 (44)
▪ Grado 2	1 (4)
▪ Grado 3	0 (0)
▪ Grado 4	0 (0)

Conclusiones: La potente terapia AAD combinada con EZE para dificultar la entrada del VHC, administrada inmediatamente antes y durante 7 días después del trasplante, la infección por VHC se evitó por completo (9 de 13) o se curó rápidamente en receptores de trasplante que recibieron órganos de donantes infectados con VHC. Esta estrategia corta duración, reduce los costos de AAD y

permite a los pacientes completar la terapia contra el VHC antes del alta hospitalaria después del trasplante.

Comentario: La epidemia de muertes por sobredosis de drogas en los EE. UU. ha llevado a un marcado aumento en los donantes de órganos, una proporción sustancial de estos donantes (hasta el 30%) tiene infección por VHC, los donantes suelen ser jóvenes (21-40 años) y por lo demás sanos. Los órganos de estos donantes infectados por el VHC a menudo se rechazan para trasplante. La realidad es que existe un déficit importante de donantes en relación con el número de posibles receptores, y que anualmente un número considerable de personas fallecen en la lista de espera de un trasplante. La prevención de la transmisión puede ser un enfoque adecuado para aumentar la aceptación del receptor, reducir los costes y minimizar las posibles complicaciones. El estudio actual realizado en un solo centro de Toronto evaluó la terapia preventiva con AAD de ciclo corto (GLE/PIB) combinada con EZE un bloqueador de la entrada del VHC con la finalidad de prevenir la transmisión del VHC en receptores no infectados que reciben órganos de donantes infectados con VHC. Los resultados son espectaculares, todos los pacientes que alcanzaron RVS12 se han curado, aquellos que presentaron viremia post-trasplante (se relaciono con la carga viral del donante y con infección con genotipo 3) la negativizaron y su pico de viremia no alcanzó los 3 logaritmos. Además, en algunos de los trasplantes pulmonares (6 casos) se realizó un tratamiento previo con rayos ultravioleta, no objetivándose viremia post-trasplante en ningún caso, en cambio esta se detecto en 3 de los 6 casos en los que no se utilizo esta técnica pre-trasplante. En un estudio previo realizado en el hospital general de Massachusetts (Bethea ED et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019; 4: 771), en el que no se utilizo EZE, el

pico de viremia alcanzado post-trasplante fue superior al del estudio actual, sugiriendo que EZE reduce de forma efectiva la entrada del VHC. No se detectó ningún fracaso virológico, a pesar de tratarse de un estudio en el que los donantes tuvieron una elevada viremia pre-trasplante, múltiples genotipos del VHC y la diversidad en el tipo de órgano trasplantado que incluyó hasta 4 diferentes. Todos los receptores completaron su tratamiento antes del alta hospitalaria, toleraron el tratamiento, sin aparición de EA graves.

Esta comunicación junto con los excelentes resultados presentadas en este congreso, en pacientes trasplantados de hígado, o riñón de donantes VHC, deben de traducirse en la vida real, en la aceptación de este tipo de donantes cuando no se disponga de uno sin infección VHC.

Rapid increase in anti-HBsAg titers and higher seroprotection rates in adults immunized with SCI-B-VAC compared to a monovalent hepatitis b vaccine: results from PROTECT-a double-blind, randomized, controlled, phase-3 study. Langley J, Vesikari T, Segall N, Ward B, Cooper C, Poliquin G, Smith B, Van Damme P, Leroux-Roels I, Leroux-Roels G, Machluf N, Spaans J, Yassin-Rajkumar B, Anderson D, Popovic V, Dr. Diaz-Mitoma F and Canadian Immunization Research Network. LP13.

Objetivo: Comparar la inmunogenicidad de la vacuna Sci-B-Vac™, una vacuna trivalente derivada de células de mamífero contra la infección por VHB, con la vacuna anti-hepatitis B monovalente Engerix-B®.

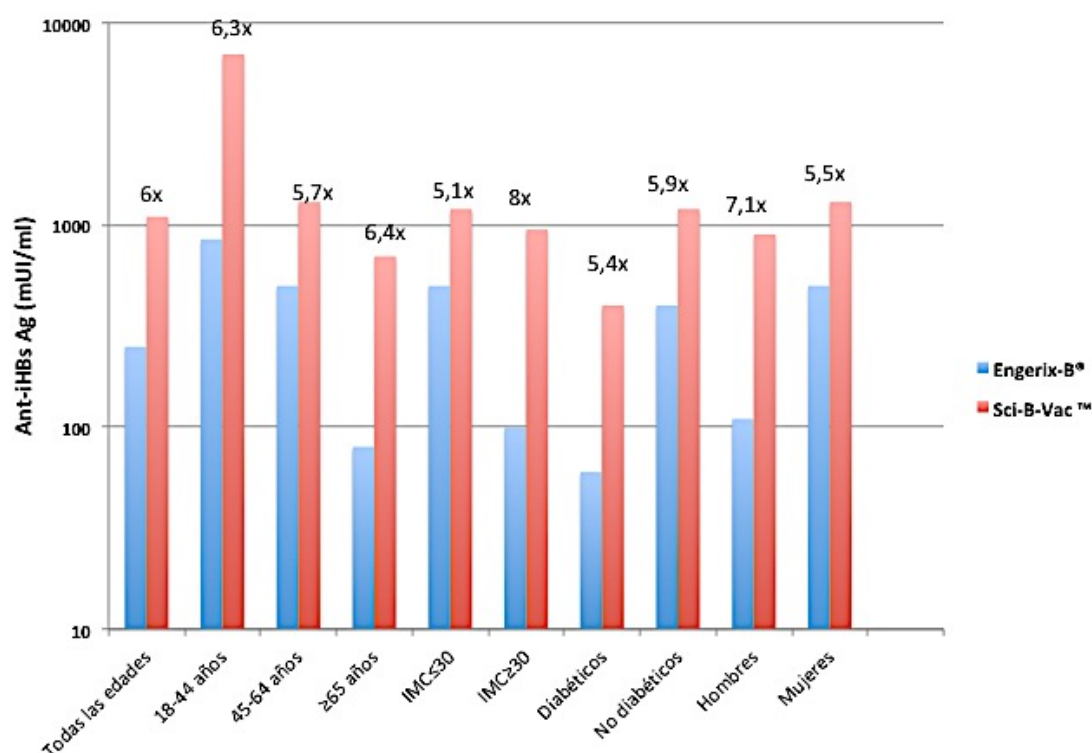
Métodos: Estudio multicéntrico, multinacional, con grupo control y doble ciego, en el que 1.607 sujetos (≥18 años), incluidos aquellos con afecciones crónicas estables, recibieron Sci-B-Vac™ 10 µg o Engerix-B® 20 µg, en días 0, 28 y 168. La aleatorización se estratificó por centro de estudio y edad. Las tasas de seroprotección (SPR), definidas como el porcentaje de sujetos que lograron un nivel de anticuerpos anti-HBs en suero ≥10mUI/ml, y las concentraciones medias geométricas (CMG; mUI/ml) de todos los sujetos y edades, se compararon 4 semanas después de cada vacunación, antes de la tercera vacunación y 48 semanas después de la primera vacunación. Los resultados co-primarios fueron: 1) no inferioridad en sujetos ≥ 18 años y 2) superioridad de SPR en sujetos ≥ 45 años logrados con Sci-B-Vac™ en comparación con Engerix-B®, 4 semanas después de la 3ª vacunación, utilizando un margen del 5% de no inferioridad y superioridad. Los sujetos fueron seguidos por seguridad hasta el día 336.

Tabla 1. Comparación de la seroprotección obtenida en vacunados con Engerix-B® y Sci-B-Vac™.

Población	Engerix-B®		Sci-B-Vac™		Diferencia en SPR (%) [IC95%]
	N	SPR (%)	N	SPR (%)	
Todos	723	76,5%	718	91,4%	14,9% [11,2%;18,6%]
18-44 años	135	91,1%	125	99,2%	8,1% [3,4%; 14,2%]
45-64 años	322	80,1%	325	94,8%	14,7% [9,8%; 19,8%]
65+ años	266	64,7%	268	83,6%	18,9% [11,6%; 26,1%]
Hombres	269	69,5%	282	86,9%	17,4% [10,6%; 24,2]
Mujeres	454	80,6%	436	94,3%	13,7% [9,5%; 18,0%]
Diabéticos	60	58,3%	54	83,3%	25,0% [8,4%; 40,4%]
Obesos (IMC>30)	254	68,1%	269	89,2%	21,1% [14,3%; 28,0%]
No obesos (≤30)	469	81,0%	449	92,7%	11,6% [7,4%; 16,0%]
Fumadores	95	70,5%	92	85,9%	15,3% [3,5%; 27,0%]

Resultados: De 1607 sujetos, los hombres (38.5%) y las mujeres (61.5%) se distribuyeron en los grupos de edad de 18-44 (18.6%), 45-64 (44.6%) y ≥ 65 (36.8%) años; 42.3% de los EE. UU., 41.6% de la UE y 16.1% de Canadá. El ensayo cumplió con los resultados de no inferioridad en adultos ≥ 18 años [91,4% frente a 76,5%] y superioridad en sujetos ≥ 45 años [89,4% frente a 73,1%]. Sci-B-Vac™ indujo niveles de SPR más altos en comparación con Engerix-B® después de la primera y segunda vacunación en el día 28 [16.0% vs. 7.7%], día 56 [51.5% vs. 23.9%] y día 168 [66.0% vs. 27.4%], justo antes de la tercera vacunación (Tabla 1).

Figura 1. CMG de anticuerpos 4 semanas después de la tercera dosis de vacuna.



Cuatro semanas después de la tercera vacunación, los cocientes de medias geométricas (CMG) de anti-HBs fueron 5-8 veces más altos en los sujetos que recibieron Sci-B-Vac™ que en los que recibieron Engerix-B®, independientemente de su edad, sexo, IMC o estado de diabetes (Figura 1). No hubo eventos de seguridad importantes y los eventos adversos fueron consistentes con los perfiles de seguridad de vacunas conocidos.

Conclusiones: Sci-B-Vac™ indujo CMG de anticuerpos 5-8 veces mayor en comparación con Engerix-B® en los sujetos. El SPR de Sci-B-Vac™ fue mayor que Engerix-B®, en todos los puntos de analizados en los primeros 6 meses después de la primera vacunación, lo que sugiere que Sci-B-Vac™ puede proporcionar un inicio más rápido de seroprotección en comparación con la vacuna monovalente anti- Hepatitis B. No se observaron alertas de seguridad y

la seguridad y la tolerabilidad fueron consistentes con el perfil conocido de Sci-B-Vac™.

Comentario: La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) puede erradicarse potencialmente mediante la vacunación global. Si bien la vacunación representa la piedra angular de las medidas de salud pública para erradicar el VHB, del 5%-10% de las personas no responden a las vacunas disponibles actualmente. El desarrollo de la vacuna contra la hepatitis B se considera uno de los principales logros de la medicina moderna. Existen tres clases diferentes de vacunas de hepatitis B recombinante de antígeno único; se derivan de levadura, células de mamíferos o plasma. Las vacunas más utilizadas son las vacunas derivadas de levadura. Las vacunas recombinantes contra la hepatitis B que utilizan el antígeno de superficie de la hepatitis B derivado de levadura (HBsAg) estuvieron disponibles por primera vez en la década de 1980, se producen mediante la clonación del gen S del virus de la hepatitis B (VHB) en las células de levadura. Contienen la proteína S pequeña del VHB no glucosilada como antígeno de envoltura, que debe liberarse de las células de levadura durante el proceso de fabricación. Estas vacunas no contienen antígenos de las regiones pre-S, una de las vacunas de este tipo comercializadas es Engerix-B. Las vacunas recombinantes convencionales contra la hepatitis B son extremadamente seguras, y la tasa de seroconversión general es >90% en adultos sanos utilizando la definición de >10 mUI/ ml de anticuerpo de superficie de hepatitis B (anti-HBs) como respuesta positiva. La tasa de protección disminuye con el aumento de la edad desde más del 90% en niños y adultos jóvenes, al 86% en la cuarta década y al 47% en la sexta década. La tasa de respuesta es ligeramente menor en personas obesas, fumadores y hombres, y

significativamente menor en pacientes con diabetes, cirrosis, insuficiencia renal crónica, receptores de trasplantes de órganos, niños con enfermedad celíaca y pacientes inmunodeprimidos. En pacientes en hemodiálisis crónica, la tasa de respuesta a las vacunas contra la hepatitis B es del 50% al 60%. Las personas que no responden a la serie de vacunas iniciales deben completar una segunda serie de vacunas con una vacuna de antígeno único, en general, se puede usar cualquiera de las formulaciones de vacunas recombinantes derivadas de levadura. La segunda tanda (3 dosis) de vacunación es exitosa en alrededor del 50%-70% de los pacientes. Es poco probable que las personas que no responden después de tres dosis adicionales de vacuna que se han administrado adecuadamente se beneficien de una vacunación adicional. Este estudio valora la eficacia de una vacuna trivalente contra el VHB que contiene antígeno S y componentes pre-S1 y pre-S2 del antígeno de superficie del VHB (HBsAg), como adyuvante utiliza aluminio, y se sintetiza en células de mamíferos. El antígeno pre-S1 induce anticuerpos neutralizantes claves para bloquear la unión del receptor del virus y la respuesta de las células T a los antígenos pre S1 y pre-S2 podría aumentar aún más las respuestas a los antígenos S, resultando en una respuesta inmunogenica mayor.

El estudio cumplió la no inferioridad en lo relativo a la obtención de una seroprotección frente al VHB en la población mayor de 18 años y fue superior en la población estudiada con más de 45 años. Además, los títulos de antiHBs alcanzados fueron de 5-8 veces superiores tanto en la población global del estudio como los diferentes subgrupos estudiados que corresponden a poblaciones clásicamente consideradas malos respondedores a las vacunas actualmente comercializadas (personas de edad avanzada, varones, diabéticos,

obesos, etc.). El estudio actual no incluye pacientes con infección por el VIH, por lo que desconocemos los resultados que se podrían obtener con esta nueva vacuna en esta población.

Por lo tanto, la vacuna trivalente posiblemente podría considerarse en un futuro, para la vacunación de las personas pertenecientes a los grupos de población “a priori” malos respondedores a las vacunas disponibles.

Efficacy and safety of 8-week Glecaprevir/Pibrentasvir in treatment-naive patients with chronic Hepatitis C virus genotype 1, 2, 3, 4, 5, or 6 infection and compensated cirrhosis: EXPEDITION-8 complete results. Brown R, Buti M, Rodrigues L, Chulanov V, Chuang WL, Aguilar H, Horváth G, Zuckerman E, Rosado-Carrion B, Rodriguez-Perez F, Urbánek P, Abergel A, Cohen E, Sinisi Lovell S, Schnell G, Lin CW, Zha J, Wang S, Trinh R, Mensa F, Burroughs M and Felizarta F. LP9.

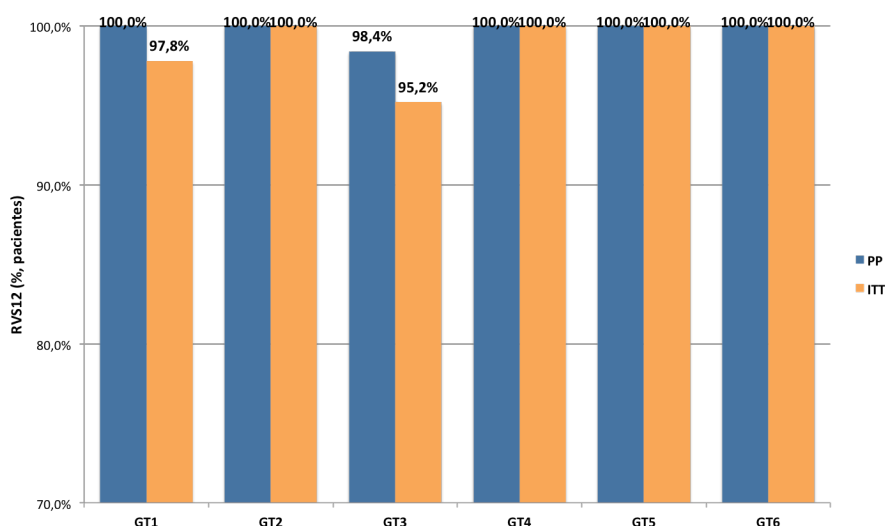
Objetivo: Evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P) en pacientes con infección crónica por hepatitis C con genotipo (GT) 1-6 y cirrosis compensada (CC) durante 8 semanas.

Métodos: EXPEDITION-8 es un ensayo fase 3b, multicéntrico, de un solo brazo que evaluó G/P 300/120 mg una vez al día durante 8 semanas en adultos sin tratamiento previo (TN) y CC con infección crónica por VHC GT1-6. Los resultados finales de eficacia primaria y secundaria fueron las tasas de respuesta viral sostenida a las 12 semanas de inicio del tratamiento (RVS12) en pacientes con GT1,2,4-6 y GT1-6, respectivamente, en comparación con las tasas históricas de RVS12 para 12 semanas de G/P tanto en población por protocolo (PP) como por intención de tratar (ITT). También se evaluó la seguridad.

Resultados: 343 pacientes con infección por VHC GT1-6 participaron en el ensayo, de los cuales 63% eran hombres, 83% eran blancos, 67% tenían GT1 y 18% tenían GT3. Se lograron todos los análisis de resultados clave de eficacia primaria y secundaria. Las tasas de RVS12 en pacientes con GT1,2,4-6 fueron del 100% (274/274; IC del 95%: 98,6-100) en la población PP y del 98,2% (275/280; IC del 95%: 96,7-99,8) en la población con ITT. Las tasas de RVS12

en pacientes con GT1-6 fueron del 99,7% (334/335; IC del 95%: 98,3-99,9) en la población PP y del 97,7% (335/343; IC del 95%: 96,1-99,3) en la población con ITT. En los pacientes con GT3, las tasas de RVS12 fueron del 98,4% en la población con PP y del 95,2% en la población con ITT (Figura 1).

Figura 1. Tasas de RVS12 por VHC GT para G/P de 8 semanas en pacientes con GT1-6 en las poblaciones PP e ITT.



G/P: Glecaprevir/pibrentasvir GT: genotipo; ITT: por intención de tratar; PP: por protocolo; RVS: respuesta viral sostenida; VHC: virus de hepatitis C

En general, no hubo fracasos virológicos durante el tratamiento; 1 paciente con GT3 recayó en la semana 4 posterior al tratamiento, 1 paciente con GT1 interrumpió la G/P (no debido a eventos adversos [EA]), 6 pacientes (4 GT1; 2 GT3) no tuvieron datos de SVR12. Los EA fueron en su mayoría de gravedad grado 1 (63%). Los EA reportados en $\geq 5\%$ fueron fatiga (9%), prurito (8%), dolor de cabeza (8%) y náuseas (6%). El 2% de los pacientes informaron efectos adversos graves, ninguno relacionado con G/P. Ningún EA condujo a la interrupción de G/P. No se observaron toxicidades relacionadas con el hígado relacionadas con G/P ni daño hepático inducido por fármacos.

Conclusiones: G/P durante 8 semanas fue altamente eficaz con un perfil de seguridad favorable en pacientes con TN y con CC e infección crónica por VHC GT1-6, incluidos pacientes con GT3 CC. La disponibilidad de un régimen pangenotípico de 8 semanas para todos los pacientes infectados por el VHC sin tratamiento previo, independientemente del estado de la cirrosis, puede simplificar la vía de atención del VHC y avanzar en la eliminación del VHC.

Comentario: A pesar de la disponibilidad de antivirales pangenotípicos de acción directa (DAA) altamente eficaces y bien tolerados, los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) y cirrosis compensada aún se consideran difíciles de tratar. G/P es una terapia de combinación de dosis fija, una vez al día, oral, pangenotípica para el tratamiento de pacientes con infección crónica por el genotipo del VHC (GT) 1-6 sin cirrosis o con cirrosis compensada. En un análisis previo del estudio EXPEDITION-8, la combinación G/P durante 8 semanas logró una tasa de SVR12 PP del 100% en pacientes TN con infección crónica por el VHC GT1,2,4-6 y cirrosis compensada, con un perfil de seguridad tolerable, por lo que este régimen fue aprobado con una duración de 8 semanas para estos GT.

El estudio actual muestra los datos completos del EXPEDITION-8 incluidos pacientes GT3 con cirrosis compensada. Se alcanzaron todos los análisis objetivos de eficacia primarios y secundarios. Se observaron altas tasas de RVS en todos los subgrupos analizados y no se detectaron fracasos virológicos durante el tratamiento. Un paciente infectado con GT3a recayó en la semana 4 posterior al tratamiento. Este paciente no tenía polimorfismos basales en NS3 o NS5A; sin embargo, en el momento del fracaso se detectaron las mutaciones A30K y Y93H en NS5A, no se detectaron RAS emergentes en NS3.

El paciente tuvo concentraciones plasmáticas valle de G/P más bajas durante el período de tratamiento en comparación con la mediana concentraciones valle en todos los pacientes infectados con GT3 y CC, así como en las determinadas en pacientes infectados con otros GTs. Estos resultados contradicen los hallazgos del estudio ENDURANCE (Foster GR, et al. J Hepatol.2017; 66: S33.20) en el cual la tasa de RVS en pacientes con resistencias basales en NS3, tras 8 semanas de terapia con G/P fue del 86% (19/22) y en aquellos con resistencias en NS5a (A30K) del 76% (12/16). Igualmente, en pacientes con F3 la tasa de RVS fue del 89% (24/27). Por ello, las guías de España recomiendan que cuando exista evidencia de la presencia de estos factores de mal pronóstico (fibrosis F3 o alguna de las mutaciones de resistencia citadas), se recomienda alargar el tratamiento a 12 semanas, mientras las guías americanas (<https://www.hcvguidelines.org/treatment-naive/gt3/compensated-cirrhosis>), que recomiendan una duración de 8 semanas, en la línea de los resultados de este estudio.

En pacientes con VHC GT3, las tasas de RVS12 fueron 98.4% en la población PP y 95.2% en la población ITT. La presencia polimorfismos basales en NS3 y/o NS5A no impactaron en el resultado del tratamiento. En pacientes infectados con GT3, la prevalencia de A30K en NS5A fue de 4.8% (3/62) con umbrales de detección de la secuenciación de próxima generación (NGS) de 2% y 15%. La prevalencia de Y93H fue de 8.1% (5/62) o 6.5% (4/62) utilizando un umbral de detección de 2% o 15%, respectivamente. Todos los pacientes infectados con GT3 con A30K o Y93H al inicio del estudio alcanzaron SVR12. Desde el punto de seguridad fue muy importante que ningún paciente interrumpió el tratamiento por la aparición de un EA y el que no se observara

toxicidad hepática relacionadas con G/P ni daño hepático inducido por el fármaco, lo que es tranquilizador a la luz de la reciente alerta de la FDA sobre la aparición de lesiones hepáticas graves con la utilización de alguno de los inhibidores de la proteasa del VHC disponibles en la actualidad y fundamentalmente, aunque no exclusivamente en pacientes con cirrosis (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrence-serious-liver-injury-use-hepatitis-c-medicines-mavyret-zepatier-and>).

Por lo tanto, en pacientes sin tratamiento previo con CC, G/P durante 8 semanas se asoció con altas tasas de SVR12 ($\geq 97.7\%$), además G/P fue bien tolerado, problemas de seguridad, en base a los resultados de este estudio, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó el uso de G/P durante 8 semanas en pacientes sin tratamiento previo con VHC crónico GT1-6 y CC. La disponibilidad de un régimen pangenotípico de 8 semanas para todos los pacientes TN y CC con infección por el VHC, que no sufrieran un episodio de descompensación previa, hepatocarcinoma, o coinfección con VIH o VHB, como señalan los autores simplifica el manejo de la infección por VHC y podría ayudar a conseguir la eliminación del VHC.