

## **Resumen del congreso del EASL 2021**

### **Aspectos clínicos relacionados con el diagnóstico y tratamiento de las hepatitis virales**

Dr. Ignacio de los Santos Gil.

Servicio de Medicina Interna-Infecciosas.

Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

Al igual que el año pasado por la pandemia de la COVID-19, el congreso de este año de la EASL ha sido online, lo que por un lado ha facilitado la revisión de todas las sesiones debido a que se han grabado y han permanecido en la página web, pero por otro lado ha potenciado el incremento del número de sesiones simultáneas con la consiguiente dificultad para poder hacer un seguimiento más detallado.

Como ha ido sucediendo en los 3 últimos años en los congresos de Hepatología, ha continuado el descenso del número de comunicaciones sobre infección por virus de la hepatitis C (VHC), de tal forma que prácticamente han desaparecido los estudios de tratamiento y encontramos comunicaciones referentes a las complicaciones a largo plazo tras la respuesta viral sostenida, sobre todo en cirróticos, en los que va a persistir el riesgo de complicaciones, y a propósito de este comentaré una de las comunicaciones.

Se está buscando la forma de poder seleccionar a los pacientes que tienen más riesgo de complicaciones y hacer en ellos el seguimiento más estrecho, como con el uso de otros marcadores que puedan servir para valorar este riesgo, aparte de la elastografía hepática, la ecografía o la determinación de alfafetoproteína, entre ellos la elastografía esplénica o los niveles de PIVKA-II de los que hablaremos a continuación.

También se han dedicado muchos estudios a las estrategias de microeliminación, en multitud de poblaciones: diabéticos, personas con consumo excesivo de alcohol, ingresados en planta de hospitalización con edad avanzada, etc. Y en la misma dirección se enfocan las propuestas para facilitar la detección de la infección por VHC oculto, entre ellas la realización de los test en las farmacias de la comunidad. Estos temas se enlazan con el hecho de facilitar la adherencia al tratamiento para conseguir

la eliminación, evitando pérdidas de seguimiento de los pacientes. Me ha parecido interesante la valoración de la utilidad de la respuesta viral sostenida (RVS) en semana 4 para predecir la RVS en semana 12, en caso de pérdida de seguimiento de algún paciente, que también comentaré.

Se han presentado un número importante de estudios de tratamiento de la hepatitis B con fármacos orales y también parenterales de larga duración y he elegido una comunicación a este respecto. Hay estudios preclínicos sobre uso de anticuerpos monoclonales y otros tratamientos que se irán desarrollando en próximos años. Vacunas terapéuticas y nuevas dianas como los inhibidores del core de segunda generación. La utilidad de los marcadores virales de hepatitis B para predecir respuesta y evolución y la posible suspensión de los análogos de nucleósidos en la hepatitis B crónica con HBeAg negativo con resultados dispares han sido otros temas interesantes y destacables.

Y aunque en nuestro medio la hepatitis delta no es muy prevalente, el que se hayan comunicado varios trabajos con el fármaco Bulevirtide en esta infección me parece que hace necesario una reseña sobre el mismo.

**PIVKA-II LEVELS PREDICT HEPATOCELLULAR CARCINOMA DEVELOPMENT IN  
CAUCASIAN HCV CIRRHOTIC PATIENTS TREATED WITH DAAs.**

Degasperi E, Perbellini A, D'Ambrosio R, Uceda SC, Ceriotti F, Perego A, Orsini C, Borghi M, Lavarone M, Bruccoleri M, Rimondi A, Sangiovanni A, Lampertico P.

PO-921

**Objetivos:** la Protrombina inducida por ausencia o antagonista de vitamina K II (PIVKA-II) se ha asociado con el carcinoma hepatocelular (CHC), pero se desconoce su papel en pacientes cirróticos por VHC que alcanzan respuesta virológica sostenida (RVS) con antivirales de acción directa (AAD).

**Método:** Estudio unicéntrico con pacientes cirróticos VHC+ con RVS a los que se realizó PIVKA-II y alfa-fetoproteína (AFP) (Fujirebio, Japón) al inicio del tratamiento con AAD (basal), al final del tratamiento (EOT) y en el momento del diagnóstico de CHC. Por tanto, se evalúan ambos marcadores para el diagnóstico de CHC y como predictores de CHC.

**Resultados:** Se incluyeron 400 pacientes: mediana 65 años (24-92), 56% hombres, 91% Child-Pugh Turcotte (CPT) A, mediana de rigidez hepática (LSM) 16,9 (12,0–75,0) kPa. Durante el tratamiento con AAD, los niveles de PIVKA-II no cambiaron desde la basal [35 (12-886) frente a 35 (16-867) mAU/ml,  $p=0.43$ ] mientras que la AFP disminuyó significativamente [12 (1–537) a 6 (1–347) ng/ml,  $p < 0,0001$ ]. Después de 52 meses (intervalo 3 a 66) desde el inicio, 34 pacientes (8,5%) desarrollaron CHC de novo (probabilidad a 5 años del 11,3%, IC del 95%: 7–16%). En el momento del diagnóstico de CHC, el 82% eran BCLC 0-A, la AFP era 9 (2–12868) ng/ml y PIVKA-II de 80 (22-1813) mAU/ml. Los puntos de corte para la detección de CHC fueron PIVKA-II > 47 mAU/ml

(25% VPP, 97% VPN) y AFP > 17 ng/ml (48% VPP, 97% VPN), con mayor AUROC para PIVKA-II (0,82 vs 0,6, p=0,03). Las características del CHC (tamaño, número de nódulos, estadio BCLC) no difirieron según los niveles de PIVKA-II o AFP. En el análisis multivariado, los predictores basales de CHC fueron PIVKA-II (HR 1,01, p <0,001), diabetes (HR 3,79, p=0,002), bilirrubina (HR 1,79, p=0,04) y anti-HBc (HR 2,53, p=0,03). En cuanto a las variables EOT, PIVKA-II (HR 1.01, p=0.01) y AFP (HR 1.01, p<0.001) fueron factores independientes para CHC junto con diabetes (HR 3,68, p=0,002), GGT (HR 1,01, p=0,001) y albúmina (HR 0,31, p=0,01). La probabilidad acumulada de CHC a los 4 años fue del 24% frente al 2% en pacientes con EOT PIVKA-II > o ≤41 mAU/ml (p<0,0001), y 26% vs. 9% para EOT AFP > o ≤15 ng/ml (p=0,02). Al combinar los dos marcadores en EOT, los pacientes con prueba positiva para ambos tuvieron un 38% de probabilidad a los 4 años de CHC frente al 21% de los pacientes con un solo marcador positivo y el 2% de los pacientes con ambos marcadores negativos (p<0,0001).

Predictor de CHC	HR	Valor-p
<b>EOT</b>		
LogPIVKA-II	3.05	<0.001
LogAFP	2.77	0.001
Diabetes	3.68	0.002
GGT	1.01	0.001
Albúmina	0.31	0.01

**Conclusiones:** En pacientes cirróticos por VHC tratados con AAD, PIVKA-II fue superior a AFP para predecir CHC, mientras que la combinación de los 2 biomarcadores mejoró la estratificación del riesgo.

**Comentario:** El carcinoma hepatocelular generalmente no presenta síntomas clínicos en la etapa inicial, y 2/3 de los casos se diagnostican en fases avanzadas, cuando ya

solo alrededor del 20% de los pacientes son aptos para la resección quirúrgica. Por lo tanto, el cribado y el diagnóstico precoz son vitales para reducir la alta mortalidad del CHC. Hay varios métodos disponibles para el diagnóstico de CHC, recomendándose métodos no invasivos como la resonancia magnética y el uso de marcadores tumorales como AFP. Sin embargo, hasta en un 40% de los pacientes con CHC, los niveles de AFP son normales, especialmente en las fases iniciales de la enfermedad, lo que refleja una baja sensibilidad. Para mejorar el resultado clínico de los pacientes, es necesario disponer de biomarcadores séricos más fiables. Uno de los que se están estudiando más en los últimos años es PIVKA-II que es una molécula de protrombina anormal que se forma en las células malignas y se ha demostrado en diversos estudios, sobre todo por investigadores chinos, que puede ser útil para detectar CHC primario o metastásico, y diferenciar de pacientes solo con cirrosis, pero en combinación con otros marcadores, como la AFP.

En el presente estudio se evalúa este biomarcador como diagnóstico de CHC y como predictor, con varias determinaciones de forma longitudinal, siendo la originalidad del estudio que se ha hecho en pacientes que han superado una infección por VHC recientemente, cirróticos, y caucásicos (el estudio está hecho en Italia), frente a la mayoría de los estudios previos con este biomarcador que se habían hecho en China y Japón. Se trata de un estudio con un número muy elevado de pacientes, todos de un solo centro, lo que le hace ser un estudio potente para las conclusiones.

Encuentran como predictores de CHC al final del tratamiento con AAD la elevación de PIVKA-II >41, el aumento de la AFP, la presencia de diabetes, el aumento de la GGT y el descenso de albúmina, todos ellos de manera independiente. Cuando se combinan los

dos biomarcadores al final del tratamiento, los pacientes con prueba positiva para ambos tuvieron un 38% de probabilidad a los 4 años de CHC frente al 21% de los pacientes con un solo marcador positivo y el 2% de los pacientes con ambos marcadores negativos, hallazgos similares a los descritos en los estudios asiáticos previos. Por lo tanto, debería ser una técnica a introducir en nuestro arsenal diagnóstico en combinación con otras, y poder hacer un seguimiento más estrecho a los pacientes que cumplieran los criterios de mayor riesgo de aparición de CHC.

## Bulevirtide monotherapy at low and high dose in patients with chronic hepatitis

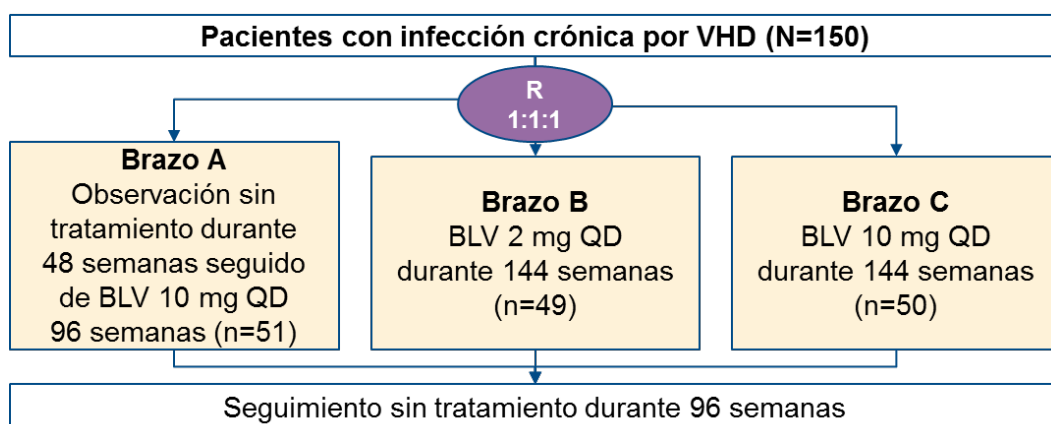
delta: 24 weeks interim data of the phase 3 MYR301 study.

Wedemeyer H, Aleman S, Andreone P, Blank A, Brunetto M, Bogomolov P, Chulanov V, Geyvandova N, Hilgard G, Mamonova N, Merle U, Viacheslav M, Sagalova O, Stepanova T, Schulze zur Wiesch J, Zotov S, Zeuzem S, Lampertico P.

LBP-2730.

**Objetivos:** La bulevirtida (BLV) es el primer inhibidor de la entrada para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis D crónica (VHD). BLV ha demostrado en dos ensayos de fase 2 (MYR202/MYR203) una importante respuesta tanto virológica como bioquímica (disminución del ARN del VHD y ALT). Se presentan los resultados del análisis intermedio a 24 semanas del estudio de fase 3 MYR301 en pacientes coinfectados por VHB/VHD que reciben 2 mg/qd o 10 mg/qd en monoterapia en comparación con la observación sin tratamiento antiviral.

**Método:** Se aleatorizaron 150 pacientes con infección crónica por VHD a 3 ramas de estudio en una proporción de 1:1:1, según el esquema que se muestra en la tabla inferior.

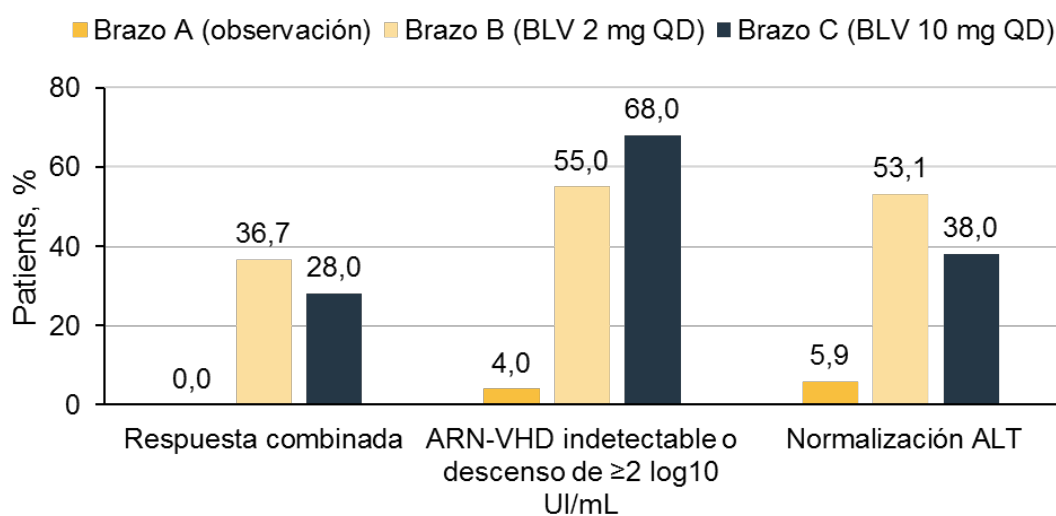




El criterio de valoración principal fue la combinación de ARN-VHD indetectable o disminución de  $\geq 2 \log_{10}$  UI/ml y normalización de ALT en la semana 48. Los objetivos secundarios fueron ARN-VHD indetectable, disminución en  $\geq 2 \log_{10}$  UI/ml, normalización de ALT y disminución de HBsAg en  $\geq 1 \log_{10}$  UI/ml.

**Resultados:** 57,3% de los pacientes eran hombres, 82,7% blancos y la edad media fue de 41,8 años. La mediana de los niveles de ARN-VHD fue 5.05  $\log_{10}$  UI/ml y la mediana de ALT fue 110,9 U/L. Seguridad: BLV fue bien tolerado durante las primeras 24 semanas: se comunicaron eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) en 421 episodios, 55 TEAE en 26 pacientes en el brazo A, 121 TEAE en 32 pacientes en el brazo B y 245 TEAE en 36 pacientes en el brazo C, de los que 48 TEAE del brazo B y 100 TEAE del brazo C se evaluaron como posiblemente relacionados con BLV. Un TEAE grave ocurrió en un paciente del brazo A. Eficacia: después de 24 semanas de estudio, la proporción de pacientes que presentó respuesta virológica y bioquímica combinada fue del 36,7% en el brazo B y 28,0% en el brazo C (frente a 0% en el brazo A,  $p < 0,0001$ ). Se produjo una disminución del ARN-VHD de  $\geq 2 \log_{10}$  UI/ml en la semana 24 con respecto al valor inicial en el 55,1% de los pacientes en el brazo B y el 68% en el brazo C (frente al 3,8% en brazo A,  $p < 0,0001$ ). Se normalizó la ALT en el 53,1% del brazo B y el 38% de brazo C (frente al 5,9% en el brazo A,  $p < 0,0001$ ). Un paciente tratado con 2 mg de BLV logró una reducción de HBsAg de  $\geq 1 \log_{10}$  UI/ml en la semana 24.

## Objetivos de eficacia



**Conclusiones:** este ensayo de fase 3 confirma que la monoterapia con BLV es segura y bien tolerada en pacientes con hepatitis delta compensada. 24 semanas de tratamiento con BLV se asociaron con un descenso significativo del ARN-VHD y mejora la actividad bioquímica. Estos hallazgos apoyan la aprobación condicional de BLV en la Unión Europea.

**Comentario:** se estima que, en la Unión Europea, la infección por el virus de la hepatitis delta afecta a aproximadamente 4 de cada 10.000 personas, lo que equivale a un total de alrededor de 205.000 personas en el año 2020. Esta tasa de incidencia tan baja ha hecho que durante mucho tiempo no existiera investigación en esta área, limitándose el tratamiento de la hepatitis crónica por VHD al uso de interferón pegilado, y sin otra alternativa en caso de fracaso, a pesar de que la coinfección por virus B y delta aumenta el riesgo de complicaciones hepáticas. Los buenos resultados de los ensayos en fase 2 han propiciado el estudio actual, multicéntrico y de varios países europeos, en el que se han comparado dos dosis de BLV en monoterapia frente a una rama de observación sin tratamiento (es verdad que a partir de la semana 48 se

les administraba también el fármaco), y aunque se espera llegar a las 144 semanas de tratamiento se muestran los datos de las primeras 24 semanas. Los resultados son esperanzadores ya que con 10 mg de BLV el 68% de los pacientes presentan carga viral indetectable o un descenso de más de 2 log. Los autores concluyen que la seguridad fue la norma, pero hay un elevado número de eventos adversos emergentes en todas las ramas y no se mencionan en el resumen de que tipo son. Por último, también se ha investigado su eficacia en la hepatitis B en otros estudios, pero aquí solo un paciente presentó reducción significativa de los niveles de HBsAg, lo que parece que no apoya su uso en esta infección.

La EMA designó en 2020 Bulevirtida como fármaco “huérfano” debido al escaso número de pacientes que tienen esta infección, y a que es un fármaco que aún están bajo investigación, y sobre la base de su potencial actividad. La designación de “huérfano” no es una autorización de comercialización, para esto es necesario demostrar la calidad, la seguridad y la eficacia antes de que se pueda conceder una autorización de comercialización a un producto. Con este estudio puede que, cuando esté finalizado, se le autorice la comercialización si los resultados se mantienen o mejoran.

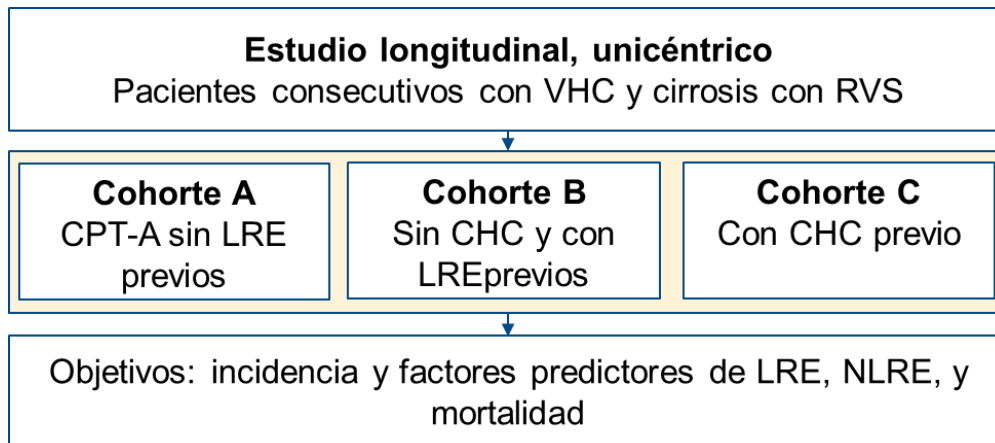
**Incidence of liver and non-liver related events and mortality in a large cohort of HCV  
cirrhotics with an SVR to DAA: a 5-year single center study.**

**D'Ambrosio R, Degasperi E, Anolli MP, Fanetti I, Borghi M, Soffredini R, Iavarone M, Tosetti G,  
Perbellini R, Sangiovanni A, Lampertico P.**

**PO-697**

**Objetivos:** los beneficios a largo plazo de la respuesta virológica sostenida (RVS) al tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) en la cirrosis por virus de la hepatitis C (VHC) continúan estando poco definidos. El objetivo de este estudio es evaluar el impacto de la RVS en la aparición de eventos relacionados con el hígado (LRE: CHC, ascitis, sangrado por varices esofágicas y encefalopatía), eventos no relacionados con el hígado (NLRE) y en la mortalidad en cirróticos tratados con éxito con AAD.

**Método:** Estudio unicéntrico longitudinal en el que se iban incluyendo de manera consecutiva los pacientes cirróticos con RVS y se dividieron en la cohorte A (CPT-A sin LRE anteriores), Cohorte B (LRE anteriores sin CHC), Cohorte C (con CHC anterior). Los objetivos finales del estudio fueron la incidencia y los factores predictores de LRE, NRLE y mortalidad.



**Resultados:** se incluyeron 647 cirróticos (mediana de 65 años, 58% hombres, 89% CPT-A) que se siguieron durante una mediana de 51 meses (8–68). En la cohorte A (n=486), la incidencia acumulada (CumI) de LRE a los 5 años fue del 7,6% para el CHC, el 1,4% para la ascitis y 1,2% para sangrado. Las cifras en la cohorte B (n=91) fueron 19,3% para CHC, 2,9% para ascitis, 7,7% para hemorragia, 2,5% para encefalopatía. En los 70 pacientes de la cohorte C solo se desarrolló CHC (incidencia acumulada a los 5 años: 68,7%). Los factores predictores independientes de LRE en la cohorte A fueron: género masculino (HR 2,93, p=0,03), diabetes (HR 2,49, p=0,02), positividad de anti-HBc (HR 2,20, p=0,04) y rigidez hepática previa al tratamiento (HR 1,05, p=0,01); en la cohorte B: positividad anti-HBc (HR 3.34, p=0.02),  $\gamma$ GT (HR 1.01, p=0,001) y plaquetas (HR 0,98, p=0,02). En 70 (11%) pacientes aparecieron NLRE en todas las cohortes (36 cerebrovasculares, 33 neoplasias no CHC, 1 insuficiencia renal terminal), siendo la edad el único factor predictor. 50 pacientes murieron (42% por causas relacionadas con el hígado y 58% por causas no relacionadas con el hígado), y 14 pacientes (2%) fueron sometidos a trasplante hepático. El CHC fue la causa más frecuente de muerte relacionada con el hígado y de trasplante hepático. La incidencia acumulada a los 5

años del criterio de valoración combinado muerte relacionada con el hígado y trasplante hepático fue del 7,7%.

LREs Incidencia acumulada a 5 años %	Cohorte A (n=486)	Cohorte B (n=91)	Cohorte C (n=70)
CHC	7.6	19.3	68.7
Ascitis	1.4	2.9	-
Hemorragia	1.2	7.7	-
Encefalopatía	-	2.5	-

**Conclusiones:** a pesar de la erradicación del VHC, los cirróticos se enfrentan a un riesgo residual de CHC y complicaciones no relacionadas con el hígado.

**Comentario:** La presencia de cirrosis identifica a los pacientes que están en riesgo de desarrollar descompensación clínica y mortalidad relacionada con el hígado, a la vez que carcinoma hepatocelular, independientemente de la etiología de la enfermedad crónica del hígado. La RVS asociada al tratamiento con AAD en la cirrosis por VHC ha modificado de manera sustancial la historia natural de la enfermedad, pero aún hay muchas incógnitas sobre hasta qué punto se puede llegar en este cambio y cuáles son los factores que influyen en la buena o mala evolución.

En el presente estudio se evalúa un elevado número de pacientes y es unicéntrico, dos de las fortalezas del mismo, y se llega a la conclusión de que a pesar de la buena respuesta a los AAD las complicaciones a medio plazo continúan, sobre todo en los grupos que ya habían padecido algún evento antes de la RVS, y sobre todo si ya habían tenido CHC, llegando la incidencia acumulada de tener de nuevo CHC a los 5 años a casi el 70%.

**A single dose of the GalNAc-siRNA, AB-729, results in prolonged reductions in HBsAg, HBcrAg, HBV DNA and HBV RNA in the absence of nucleos(t)ide analogue therapy in HBeAg negative subjects with chronic hepatitis B infection.**

Gane E, Sevinsky H, Yuen M, Anderson M, Cloherty G, Thi EP, Wattamwar T, Sofia MJ, Gray K, Antonello D, Eley T, Picchio G, Sims K.

PO-2879.

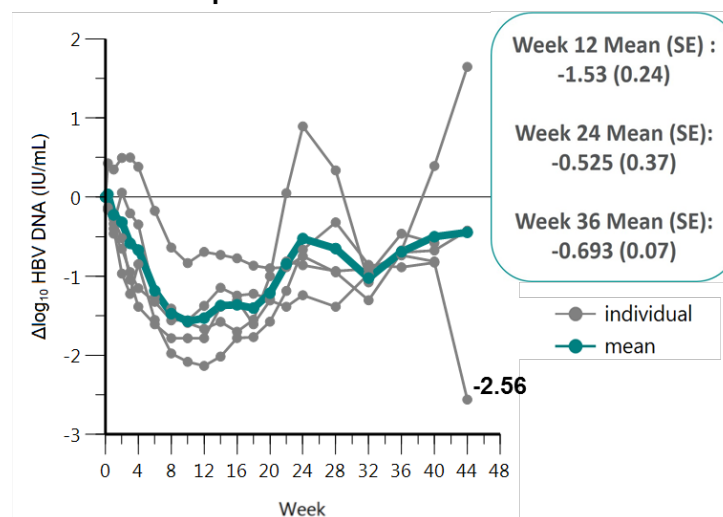
**Objetivos:** AB-729 es una N-acetilgalactosamina conjugada con GalNAc que hace terapia de interferencia de ARN y por tanto bloquea la transcripción de ARN del VHB, incluida la proteína HBx, lo que da como resultado la supresión de la replicación viral y de todos los antígenos virales. AB-729 está actualmente en desarrollo clínico en combinación con otros antivirales para el tratamiento de la hepatitis B crónica (HBC). En este estudio se muestran los resultados farmacodinámicos (PD) adicionales después de una dosis única de AB-729 en pacientes con HBV-DNA + con hepatitis crónica por virus B (HBC).

**Método:** AB-729-001 es un estudio en marcha que estudia el efecto de AB-729 en sujetos sanos (Parte 1) y en pacientes con HBC (Partes 2/3). En la parte 2, cohorte D, 6 pacientes con HBC no cirróticos, HBeAg negativos con ADN del VHB > 1000 UI/ml que no estaban en tratamiento antiviral recibieron una única dosis subcutánea de 90 mg de AB-729. Se evaluó la seguridad y la farmacodinamia, incluido el ADN del VHB, el HBsAg, el ARN VHB y el HBcrAg.

**Resultados:** Un paciente fue excluido ya que los resultados del día 1 antes de la dosis mostraron un rebote espontáneo de VHB. Hasta el momento, la mediana de los niveles de ADN del VHB y del HBsAg hasta la semana 36 se mantuvieron por debajo de los

niveles de referencia ( $-0,81 \log_{10}$  y  $-0,69 \Delta \log_{10}$  UI/ml, respectivamente). En un paciente hubo un descenso máximo del ADN del VHB de  $1,31 \log_{10}$  en la semana 32. En 2 pacientes con aparente rebote del ADN del VHB en las semanas 24 y 28, se produjo una segunda disminución de  $>0,8 \log_{10}$  desde la basal sin la adición de ningún otro tratamiento (Figura). El ARN del VHB se hizo indetectable después de la dosis en 5/5 pacientes. 2/3 pacientes con HBcrAg cuantificable en la basal alcanzaron niveles indetectables después de la dosis. El paciente restante logró una disminución de  $1 \log_{10}$  en el HBcrAg que se mantuvo en la semana 36. No hubo efectos adversos graves, interrupciones debidas a EA, ni anormalidades de laboratorio grado 2, 3 o 4. Se observaron 10 efectos adversos emergentes con el tratamiento (9 leves, 1 moderado); solo 1 estaba relacionado con AB-729 (hematomas leves en el lugar de la inyección).

**Mediana de descenso de ADN-VHB e Individual desde la basal después de un dosis de AB-729 90 mg en pacientes ADN-VHB+**



**Conclusiones:** una dosis única de AB-729 de 90 mg reduce todos los marcadores virales medidos, incluido HBsAg, ADN del VHB, ARN del VHB y HBcrAg, con supresión por debajo de los niveles basales hasta 36 semanas después de la dosis. Esto ha motivado



que se continúe el desarrollo de AB-729, incluida la repetición de dosis a diferentes intervalos, en combinación con otros agentes antivirales.

**Comentario:** hace más de 20 años, dos biólogos estadounidenses, Andrew Fire y Craig Mello, descubrieron el proceso de iRNA en el que un RNA de doble cadena puede bloquear la síntesis de una proteína, un descubrimiento revolucionario que les valió el Premio Nobel de Medicina y Fisiología de 2006. Los sucesivos desarrollos de este proceso han desembocado en nuevas terapias disponibles para distintas enfermedades, como la hiperoxaluria primaria tipo 1, en la que el fármaco reduce los niveles de producción de oxalato en el hígado al bloquear el mRNA que codifica la glicolato oxidasa, una enzima involucrada en la síntesis de oxalato.

Uno de los obstáculos del desarrollo de esta metodología fue la administración del iRNA a las células correctas en concentraciones lo suficientemente altas para ser terapéuticamente relevantes. Además, los iRNA se degradan fácilmente y debían identificarse formas de “empaquetar” el iRNA. Una de las primeras técnicas efectivas consistió en recubrirlas en nanopartículas lipídicas, pero, aunque se acumulan en el hígado no se dirigen específicamente a ese órgano. Por ello, se desarrolló la técnica GalNac, que consiste en unir un azúcar, la N-acetilgalactosamina, al iRNA. Los receptores en la superficie de las células hepáticas reconocen la N-acetilgalactosamina, lo que permite que las moléculas conjugadas alcancen esas células con un alto nivel de especificidad y limitan los efectos fuera de su diana. La técnica GalNac es por tanto específica para las células hepáticas.

Esta tecnología se ha aplicado al tratamiento de la hepatitis crónica por virus B y se está usando en una variedad de ensayos clínicos con diferentes tipos de pacientes y en

combinación con otros antivirales. Se utiliza por vía parenteral y a la vista de los resultados aquí expuestos, en solo 5 pacientes no cirróticos y con ADN-VHB detectable, parece que tiene una eficacia prolongada en el tiempo, puesto que a las 36 semanas de tratamiento la mediana de descenso del ADN-VHB seguía en cifras similares al descenso mayor. Se alcanzó indetectabilidad en el ARN-VHB y en el HBcrAg en algunos pacientes, con una buena tolerabilidad. Como está sucediendo en otras infecciones crónicas como el VIH, parece que en el futuro se va a poder disponer de fármacos de acción prolongada para el virus B que se administrarán a intervalos de 4 semanas por vía parenteral, solos o en combinación con otros antivirales, que pueden llegar a conseguir la cura “funcional” de la infección por el virus de la hepatitis B.

**Concordance Between SVR4, SVR12, and SVR24 in HCV-Infected Patients Who Received Fixed-Dose Combination Sofosbuvir/Velpatasvir in Phase 3 Clinical Trials in an era of reduced sustained virologic response (SVR) determination.**

Sulkowski M, Feld J, Reau NS, Ni L, Scherbakovsky S, Hernández C, Vanstraelen K, Hammond K, Kreter B, Suri V, Bourliere M, Mangia A.

PO-983.

**Objetivos:** En los últimos 5 años, el panorama del tratamiento del VHC ha evolucionado a simplificar los algoritmos de tratamiento en respuesta a las recomendaciones de la OMS. Los proveedores de salud que están cuidando actualmente a los pacientes VHC+ están atendiendo a pacientes con un número cada vez mayor de problemas de salud mental, uso activo de drogas inyectables, abandono de su hogar y falta de vivienda, y además la enfermedad hepática es menos grave. A menudo, estos pacientes son más difíciles de involucrar en el seguimiento, tratar y monitorizar, y más difícil de obtener confirmación de RVS por abandono de seguimiento, aunque no del tratamiento. Un alto grado de concordancia entre RVS4, RVS12 y RVS24 ayudaría a validar el cambio hacia la simplificación, con un mínimo seguimiento y aceptaríamos perder el tradicional punto de control de la RVS12. Las últimas guías de la EASL reconocen esta posibilidad y consideran que algunas pruebas de RVS pueden omitirse en ciertos pacientes. Aun así, si podemos comprobar que se ha producido una cura efectiva nos dejaría más tranquilos y concluiríamos que tratar a esta población vulnerable merecería la pena.

**Método:** se evalúan los datos de ARN del VHC de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos de registro ASTRAL-1, -2 y -3. Se definió la RVS si el ARN del VHC estaba por

debajo del límite inferior de cuantificación (15 UI/ml) en las visitas post-tratamiento antes mencionadas, utilizando el COBAS TaqMan VHC v2.0. Solo se incluyeron en el análisis de concordancia los pacientes con RVS4 y RVS12 o RVS12 y SVR24.

**Resultados:** Se evaluaron 1588 pacientes en el ASTRAL-1, -2 y -3. La tasa global de RVS12 para todos los pacientes que recibieron 12 semanas de sofosbuvir/velpatasvir en ASTRAL 1-3 fue del 98% (n=1015/1035; 13 recaídas; 4 pérdidas de seguimiento; 1 suspensión del fármaco; 1 retirada del consentimiento; 1 muerte no relacionada). De las 13 recaídas, 3 ocurrieron entre RVS4 y RVS12, mientras que 10 se produjeron entre la semana 12 de tratamiento y la RVS4. No hubo recaídas entre la RVS12 y la RVS24. De los 1015 pacientes que tenían registrada RVS4 y RVS12, la concordancia tuvo un valor predictivo positivo (VPP) del 99,7%. Para la concordancia entre RVS12 y RVS24, el VPP fue del 100% en 993 pacientes. Para ambos conjuntos de concordancia, el valor predictivo negativo fue del 100%.

**Conclusiones:** la ausencia de respuesta al tratamiento del VHC con sofosbuvir/velpatasvir es poco frecuente, mientras que la negatividad del ARN-VHC en RVS4 es muy predictiva de la cura del VHC. Este punto de tiempo de control precoz para confirmar la respuesta del VHC al tratamiento puede ser importante al monitorizar poblaciones vulnerables en alto riesgo de pérdida durante el seguimiento. Estos datos apoyan un mínimo seguimiento del tratamiento de la hepatitis C, y corroboran a las guías EASL en el apartado de que las pruebas de RVS pueden omitirse en ciertos pacientes sin comprometer el paradigma de tratamiento.

**Comentario:** con los conocimientos que tenemos de los AAD para el tratamiento de la hepatitis C se está intentando simplificar la atención a los pacientes y ya hay varias

modalidades que lo han conseguido, como se comunicó en el CROI de este año con el estudio MINMON en el que se administraban 12 semanas de Sofosbubir/Velpatasvir, sin genotipo basal, entregando las 84 pastillas de una vez al comienzo del tratamiento y con controles solo telefónicos en S4 y S22, finalizando con el análisis de la RVS12, y en el que se obtuvo una RVS del 95% (Solomon SS, CROI 2021, OA135).

En el subestudio de los ensayos clínicos ASTRAL de registro de Sofosbubir/Velpatasvir se concluye que el valor predictivo positivo de la RVS4 es casi del 100% con respecto a la RVS12, es decir que si tenemos RVS en la semana 4 con este tratamiento no es necesario hacer el resto de controles, como ya pasó en general cuando se decidió no realizar la determinación en la semana 24 post-tratamiento porque prácticamente siempre seguía siendo negativa.

Como dicen en el objetivo del estudio, la atención simplificada es lo que están promoviendo las guías de la EASL que hablan de que las poblaciones históricamente más problemáticas con el seguimiento en la atención médica, como las personas que se inyectan drogas, presos, personas sin hogar, migrantes, personas que viven en comunidades rurales con más difícil acceso a la atención sanitaria, pacientes con problemas de salud mental o trastornos por uso de sustancias y los trabajadores del sexo son quienes se beneficiarían más de una forma de atención simplificada, puesto que de otra manera se podría limitar el acceso a la terapia, y esto no es algo que se deba permitir dados los buenos tratamientos que tenemos actualmente y la buena tolerabilidad, si queremos llegar a la eliminación del VHC en el año 2030.

Dadas las altas tasas de RVS12 que se esperan con los actuales regímenes en todos los grupos de pacientes, si son adherentes, la prueba de RVS12 puede omitirse (excepto

en pacientes con conductas de alto riesgo y riesgo de reinfección que requieren pruebas de RVS 12 semanas después del final del tratamiento y anualmente a partir de entonces siempre que sea posible).