

Bulevirtida combinada con interferón pegilado para la hepatitis D crónica.

REFERENCIA ORIGINAL: T. Asselah, V. Chulanov, P. Lampertico, H. Wedemeyer, A. Streinu Cercel, V. Pântea, S. Lazar, G. Placinta, GS Gherlan, P. Bogomolov, T. Stepanova, V. Morozov, V Syutkin, O. Sagalova, D. Manuilov, R.-C. Mercier, L. Ye, BL Da, G. Chee, AH Lau, A. Osinusi, M. Bourliere, V. Ratziu, S. Pol, M.-N. Hilleret y F. Zoulim. N Engl J Med. 2024 Jun 6. doi: 10.1056/NEJMoa2314134.

Resumen:

El MYR 204 en un ensayo clínico fase 2b abierto, aleatorizado y controlado, se incluyeron pacientes con hepatitis crónica delta aleatorizados 1:2:2:2 a recibir monoterapia con Interferón Pegilado alfa 2a (Peginterferón) (180 ugr), durante 48 semanas, Bulevirtida (BLV) a dosis de 2 o 10 mg más Peginterferón alfa 2a durante 48 semanas o BLV en monoterapia a dosis de 10 mg durante 96 semanas, al finalizar el tratamiento se realizó un seguimiento durante 48 semanas. El criterio de valoración principal fue alcanzar un ARN indetectable del virus de la hepatitis Delta (VHD).

Los criterios de exclusión fueron: cirrosis descompensada definida como categoría B o C de la clasificación Child-Turcotte-Pugh, haber recibido Interferón los 6 meses previos o un recuento de plaquetas $<90.000 \text{ cel/mm}^3$.

La comparación principal fue entre el grupo de 10 mg de BLV más Peginterferón alfa 2a y el grupo de 10 mg de BLV en monoterapia. Un total de 24 pacientes recibieron Peginterferón en monoterapia, al resto de grupos se les asignó 50 pacientes.

Las características basales y demográficas fueron equilibradas entre los grupos y fueron representativas de los pacientes con VHD. La mayoría eran hombres blancos con edad media de 41 años, un 33% tenían cirrosis, el 97% eran genotipo 1 y en el 79% tenían infección por virus de hepatitis B genotipo D. El 48% tenían antecedentes de uso de interferón y el mismo porcentaje había recibido tratamiento con análogos de los nucleósidos.

Veinticuatro semanas después de finalizar el tratamiento el ARN era indetectable en el 17% de grupo de Peginterferón (Grupo1), en el 32% en el grupo de BLV 2 mg más Peginterferón (Grupo 2), en el 46% en el grupo de BLV 10 mg con Peginterferón (Grupo 3) y del 12 % grupo de BLV 10 mg en monoterapia (Grupo 4). A las 48 semanas de finalizar el tratamiento el ARN era indetectable en el 25% del Grupo 1, 26 % en el grupo 2, del 46% en el Grupo 3 y en el 12 % del Grupo 4.

La ALT se normalizó en el 25% del grupo 1, en el 42 % del grupo 2 y en el 56% del grupo 3. La pérdida de HbsAg fue baja en todos los grupos; ninguno en la rama de Peginterferón, 5 en el grupo 2, 2 en el grupo 3 y solo 1 en el grupo 4.

Los efectos adversos más frecuentes fueron leucopenia, linfopenia, neutropenia y trombocitopenia, síndrome gripal y fiebre en el grupo de Interferon sólo. El déficit de vitamina D, reacciones locales en el lugar de inyección, dolor de cabeza, mareos y prurito fueron más frecuente con BLV, la mayoría de grado 1-2 en ambos grupos que no obligaron a retirar el tratamiento.

COMENTARIO:

Actualmente el único tratamiento recomendado para el tratamiento del VHD en las guías EASL es el Interferon alfa Pegilado durante 48 semanas y BLV en

pacientes estables sin Cirrosis descompensada, aunque hasta el momento no se ha establecido la duración óptima de esta terapia. La eficacia del Peginterferón en algunos estudios alcanzo el 28% pero se han comunicado recaídas de los pacientes incluso 10 años después de haber finalizado tratamiento. BLV ha sido estudiado en diversos estudios como MYR 301 que le sirvió para su aprobación por la EMA. Otros estudios iniciales como el MYR 201, 202, 203 y MYR204 con los que obtuvo la aprobación condicional, no obstante, el problema en estos ensayos fue el repunte de la carga viral en el 91% de los pacientes tras la supresión del tratamiento. El estudio MYR 301 que se está realizando en la actualidad, y que compara un grupo de tratamiento diferido hasta la semana 48 y 2 grupos de monoterapia con BLV de 2 y 10 mg, el final de tratamiento se establece a las 144 semanas y posteriormente un seguimiento durante 96 semanas adicionales, a las 48 semanas se produjo un descenso de la carga viral de 2,5 logaritmos en el grupo de 10 mg y 2,2 logaritmos en el grupo de 2 mg de BLV y era indetectable en la semana 48 en el 12% en la rama de dos miligramos y del 20% en la rama de 10 mg. En el congreso de ILC 2023 se comunicaron resultados a las 96 semanas, la carga viral fue indetectable en el 20% del grupo de 2 mg de BLV y del 36% en el grupo de 10 mg de BLV, los datos actualizados recientemente a 144 semanas confirman estos resultados (ILC 2024). Cuando se conozcan los datos de seguimiento a las 96 semanas de la suspensión del tratamiento, podremos conocer cuántos de estos pacientes recaen, una vez finalizado el tratamiento.

Los criterios que se utilizaron de respuesta, en los ensayos iniciales, fueron los parámetros subrogados de eficacia de acuerdo con las guías de práctica clínica, como son las variables de respuesta combinada virológica; RNA indetectable o

la disminución de $\geq 2 \log_{10}$ UI/ml y la normalización de la ALT como respuesta bioquímica.

Lo mas significativo de este ensayo MYR 204 es que el factor de respuesta que medimos es la negativización de la carga viral y el seguimiento de la misma después de finalizar el tratamiento a las 24 y 48 semanas, mostrándose una respuesta de la rama de Peginterferón pegilado y BLV 10 mg del 46% que se mantuvo a las 48 semanas y solo del 12% en la rama de BLV que se mantuvo igual a las 48 semanas, esto demuestra una superioridad del grupo de BLV 10 mg más Peginterferón frente a la monoterapia, sin efectos secundarios importantes que obligaran a la retirada del tratamiento, incluida la hiperbilirrubinemia, y abre la puerta a un tratamiento finito del VHD, no obstante se requiere seguimiento durante más largo tiempo para valorar posibles recaídas.

Juan Flores Cid

MI- Unidad de Enfermedades Infecciosas

Hospital Arnau de Vilanova-Lliria

Juanflores476@gmail.com