

Tratamiento con JNJ-73763989 y bersacapavir en pacientes con hepatitis B crónica suprimidos con análogos de nucleos(t)ido: REEF-2.

Referencia Original: Agarwal K, Buti M, Van Bömmel F, Lampertico P, Janczewska E, Bourliere M, Vanwolleghem T, Lenz O, Verbinne T, Kakuda T, Mayer C, Jezorwski J, Muenz D, Beumont M, Kalmeijer R, Biermer M, Lonjon-Domanec J. JNJ-73763989 and bersacapavir treatment in nucleos(t)ide analogue suppressed patients with chronic hepatitis B: REEF-2. Journal of Hepatology 2024, 81: 404-414.

RESUMEN:

La hepatitis B crónica (CHB) afecta al 3-5% de la población. Las opciones terapéuticas actuales (Interferón Pegilado: PEG-IFN y análogos de nucleós(t)idos: NA) consiguen suprimir la replicación viral, pero raramente la cura funcional (seroconversión mantenida del HbsAg sin tratamiento). Es necesario buscar fármacos que permitan un tratamiento finito para conseguirla.

Dos de los fármacos en investigación son el JNJ-73763989 (JNJ-3989) y el JNJ-56136379 (JNJ-6379; bersacapavir): JNJ-3989 está compuesto por dos siRNA ("small interfering RNA") de administración subcutánea (sc) que actúa sobre la interferencia del ARN endógeno para escindir la transcripción del RNA del VHB, reduciendo los niveles de todas las proteínas y del RNA pregenómico. JNJ-6379 es un modulador del ensamblaje de la cápside, de administración oral, inhibe la replicación del VHB al interferir en el ensamblaje de la cápside. Ambos muestran actividad antiviral y buenos perfiles de seguridad.

REEF-2 es un estudio en fase IIb, doble ciego, controlado con placebo, randomizado (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04129554), realizado en 33

centros de 7 países de Europa (Bélgica, Francia, Alemania, Italia, Polonia, España y Reino Unido), aunque el 19% eran asiáticos; entre el 7 de noviembre del 2019 y el 9 de junio del 2022.

Se incluyeron 130 pacientes (18-65 años) con CHB, no cirróticos, HBeAg negativo y virológicamente suprimidos con NA $\geq$ 24 meses antes del screening. Los pacientes fueron randomizados (2:1) a recibir JNJ-3989 (200 mg sc cada 4 semanas) con JNJ-6379 (250 mg orales al día) y NA (administración oral diaria de entecavir, TDF o TAF): brazo activo. O placebo de JNJ-3989 y JNJ-6379 con NA (brazo control) durante 48 semanas, así como otras 48 semanas de seguimiento sin tratamiento.

El retratamiento con NA se permitió si: HBeAg serorreversión, incremento del ADN-VHB > 2.000 UI/ mL y ALT > 5 veces el límite superior de normalidad, o ADN-VHB > 20.000 UI/ mL (causa más frecuente). Se pautaron NA inmediatamente en caso de empeoramiento de la función hepática (analítica o clínica) o ADN-VHB > 100.000 UI/ mL independientemente de los niveles de ALT (criterio añadido durante el estudio como una enmienda al protocolo).

El objetivo primario fue la obtención de la cura funcional tras 48 semanas de tratamiento (aclaramiento del HBsAg $<$ límite de cuantificación (LLOQ) = 0,05 UI/ mL). Objetivos secundarios: cambios en los parámetros virológicos, seguridad y tolerancia.

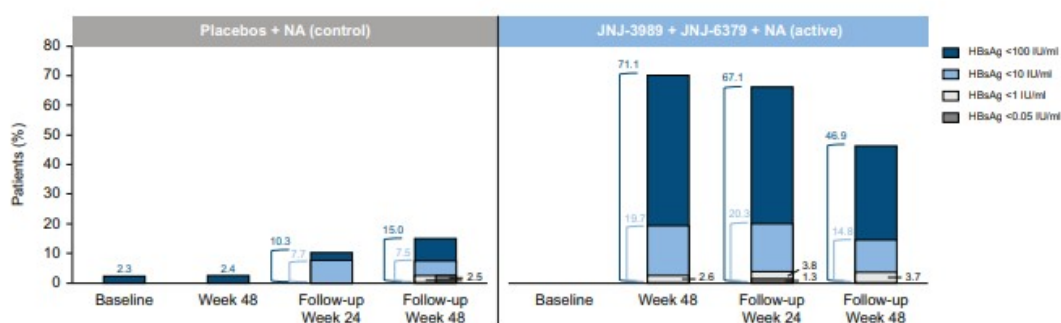
Durante el seguimiento (24 y 48 semanas), ningún paciente obtuvo el end-point primario (cura funcional). Aunque hubo un descenso importante del HBsAg desde la basal hasta la 48 semana en el brazo de tratamiento activo vs no disminución en el brazo control (1,89 vs 0,06 log₁₀ UI/ mL; p= 0,001). A las 48

semanas de seguimiento, el 46,9% de los pacientes del brazo activo obtuvieron niveles de HBsAg < 100 UI/ mL vs 15% en brazo control.

Al finalizar el tratamiento, el rebote de ADN-VHB y aumento de ALT fueron menos frecuentes en el brazo de tratamiento activo (9,1%) vs 26,8% en el control, precisando retratar con NA. En el brazo control, un paciente presentó una reactivación grave del VHB con fallo hepático subagudo a pesar de haber instaurado el tratamiento (NA), necesitando trasplante hepático urgente. La cura parcial (ADN-VHB < LLOQ y HBsAg < 100 UI/ mL) se obtuvo en el 15,1% en el brazo activo vs 0 en el control.

Los eventos adversos (EA) fueron frecuentes en ambos brazos, aunque los EA grado 3 ó 4 ocurrieron en el 15,3% y 4,4% de los pacientes del brazo activo y control respectivamente, la mayor parte consistieron en reducción del filtrado glomerular estimado (FGe) que no llevaron a discontinuación ni muerte.

En pacientes con CHB no cirróticos, sin HBeAg y suprimidos virológicamente, el tratamiento finito durante 48 semanas con JNJ-3989 + JNJ-6379 + NA no obtuvo la cura funcional, pero el incremento de ADN-VHB y ALT tras suspender el tratamiento fue menos frecuente y pronunciado.



Proporción de pacientes que alcanzaron los umbrales de HBsAg por visita. HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; JNJ-3989, JNJ-73763989; JNJ-6379, JNJ-56136379; NA, análogo de nucleos(t)ido.

COMENTARIO:

Este es el estudio de discontinuación de tratamiento más largo hasta el momento, pero presenta varias limitaciones: la fase de tratamiento y seguimiento son relativamente cortas (48 semanas) como para obtener resultados, probablemente si aumentase la proporción de pacientes con HBsAg < 100 UI/ mL antes de finalizar el tratamiento con NA, se incrementase también la probabilidad de aclarar el HBsAg. Asimismo, la respuesta (bioquímica, virológica, otros eventos clínicos) pueden ocurrir años después de suspender los NA. Otra limitación es no haber realizado biopsias hepáticas.

Para lograr la cura funcional del VHB será necesario combinar varios fármacos con mecanismos de acción diferentes (antivirales, inmunomoduladores), para lo cual se necesitan más estudios con mayor duración.

Pilar Vázquez Rodríguez

Unidad de Enfermedades Infecciosas

Hospital Universitario de A Coruña

pilar.vazquez.rodriguez@sergas.es