

RESUMEN DEL CONGRESO EASL 2023



**GRUPO DE ESTUDIO DE HEPATITIS
VÍRICAS - SEIMC**

Dr. Jorge Valencia La Rosa

Unidad de Ensayos clínicos.

Medicina Interna/Enfermedades Infecciosas

Hospital Universitario Infanta Leonor (Madrid)

Predictors of severe flares after nucleos(t)ide analogue cessation-results of a global cohort study (RETRACT-B study).

OS-065-YI

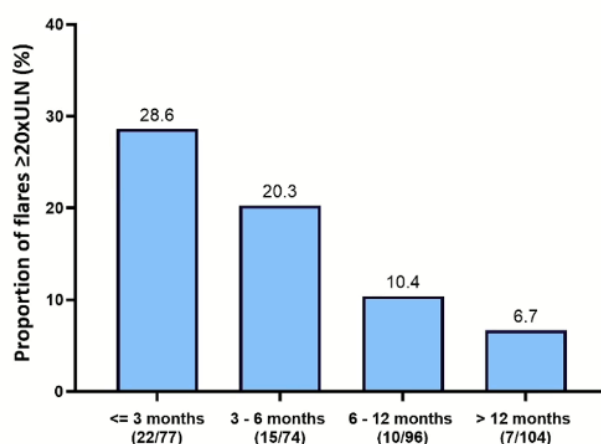
Antecedentes y objetivos: Las exacerbaciones después de la suspensión de los análogos de nucleós(t)idos (AN) son comunes y potencialmente perjudiciales. Se necesitan predictores de exacerbaciones severas durante la retirada para estratificar el riesgo y guiar el seguimiento posterior al tratamiento.

Métodos: Este es un estudio retrospectivo, internacional y multicéntrico que incluyó a pacientes con hepatitis B crónica (HBC) que tenían supresión viral y eran negativos para el antígeno de la hepatitis B e (HBeAg) al momento de suspender los AN. Las exacerbaciones después de la suspensión de los AN se definieron como leves, moderadas o severas en función del nivel de ALT: 5, 10 o 20 veces o más el límite superior de lo normal (LSN). Se realizaron análisis de regresión de Cox multivariantes con censura en el momento del retratamiento y la pérdida durante el seguimiento.

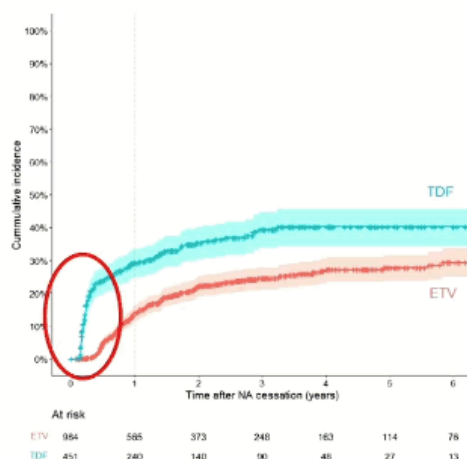
Se realizó un análisis de subgrupos para explorar la asociación entre los niveles de ADN del VHB a las 12 semanas después de la suspensión y el riesgo posterior de exacerbación, excluyendo a los pacientes con una exacerbación antes o a las 12 semanas.

Resultados: Entre los 1.557 pacientes incluidos, 356 (22,9%) desarrollaron una exacerbación leve durante el seguimiento, el 70% de las cuales ocurrieron durante el primer año después de la suspensión, con una incidencia acumulada a los 5 años del 31,9%. Las incidencias acumuladas a un año para las exacerbaciones de ALT $\geq 5\times$, $\geq 10\times$ y $\geq 20\times$ LSN fueron del 18,6%, 10% y 3,4%, respectivamente.

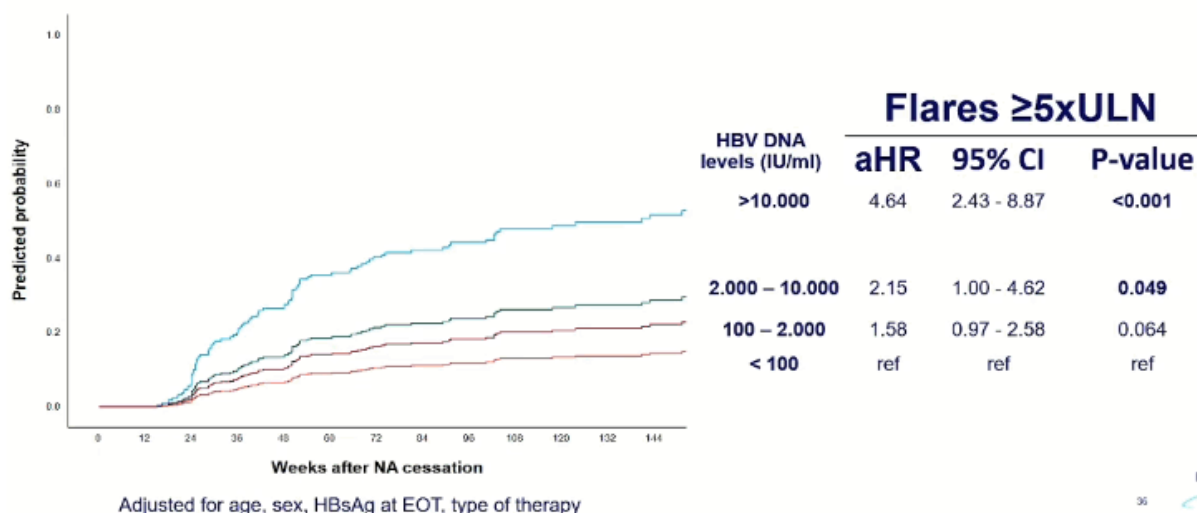
FLARES $\geq 20 \times \text{ULN}$ OVER TIME



Quince (4,2%) pacientes descompensaron después de una exacerbación leve, de los cuales 9 desarrollaron posteriormente una exacerbación grave que resultó en 1 muerte. Los análisis multivariables mostraron que la edad avanzada (aHR 1,02, IC del 95% 1,01-1,03), el sexo masculino (aHR 1,49, IC del 95% 1,11-1,99), niveles más altos de HBsAg al suspender el AN (100-1.000 UI/ml; aHR 2,15, IC del 95% 1,47-3,16, >1.000 UI/ml; aHR 2,79, IC del 95% 1,85-4,22) y la terapia con Tenofovir (TDF) en comparación con la terapia con Entecavir (aHR 2,23, IC del 95% 1,76-2,83) fueron predictivos de cualquier exacerbación (≥ 5 veces el LSN). La terapia con TDF (aHR 2,50, IC del 95% 1,78-3,49), la terapia previa con AN (aHR 1,53, IC del 95% 1,04-2,25) y un nivel de HBsAg >1.000 UI/ml al suspender el tratamiento (aHR 2,41, IC del 95% 1,38-4,19) fueron predictivos de exacerbaciones moderadas. Solo la terapia con TDF se asoció con un mayor riesgo de exacerbaciones graves (aHR 4,06, 1,92-8,58).



Al centrarse en los datos disponibles de ADN del VHB a las 12 semanas después de suspender el AN (n = 685), solo los niveles entre 2.000 y 10.000 UI/ml (aHR 2,15, IC del 95% 1,00-4,61) y >10.000 UI/ml (aHR 4,63, IC del 95% 2,42-8,86) se asociaron con un mayor riesgo de exacerbaciones leves (con un ADN del VHB <100 UI/ml como referencia).



Conclusión: Las exacerbaciones son comunes después de suspender el AN y se observaron principalmente en el primer año después de la suspensión. La edad avanzada, el sexo masculino, los niveles elevados de HBsAg al final del tratamiento y la terapia con TDF antes de suspender el fármaco se asociaron con un mayor riesgo de exacerbaciones. La cinética del ADN del VHB después de suspender el AN puede utilizarse para estratificar el riesgo de exacerbaciones,

observándose un mayor riesgo entre los pacientes con un nivel de ADN del VHB >2.000 y >10.000 UI/ml a las 12 semanas después de suspender el AN.

Comentario: Los resultados de este estudio proporcionan información relevante sobre las exacerbaciones/flares después de suspender los análogos de nucleós(t)idos en pacientes con hepatitis B crónica y pueden ser usados en la práctica clínica diaria. Las exacerbaciones son comunes, especialmente durante el primer año después de la suspensión, y aunque infrecuentes, pero pueden tener consecuencias graves, como descompensación hepática y muerte. Además, se identificaron varios predictores de riesgo, como la edad avanzada, el sexo masculino, los niveles elevados de HBsAg al final del tratamiento y la terapia con TDF, que pueden ayudar a estratificar el riesgo de exacerbación y guiar el seguimiento posterior al tratamiento. Estos resultados son consistentes con estudios previos que han identificado factores similares (como la edad y el sexo masculino), lo que refuerza la validez de los resultados encontrados; sin embargo, este estudio aporta una contribución significativa al incluir variables adicionales, como el análisis de la terapia previa con TDF y los niveles específicos de HBsAg, lo que proporciona una visión más específica, precisa y cuantificable de los predictores de riesgo.

Este estudio demuestra que la cinética del ADN del VHB después de suspender el AN puede utilizarse también para estratificar el riesgo de exacerbaciones/flares leves, observándose un mayor riesgo entre los pacientes con un nivel de ADN del VHB >2.000 y < 10.000 UI/ml, y mucho mayor en aquellos con ADN del VHB > 10.000 UI/ml a las 12 semanas después de suspender el AN. Este dato también puede utilizarse fácilmente para la monitorización de los pacientes que suspenden AN.

Systematic screening for hepatitis B at emergency department and linkage to care in Barcelona, Spain.

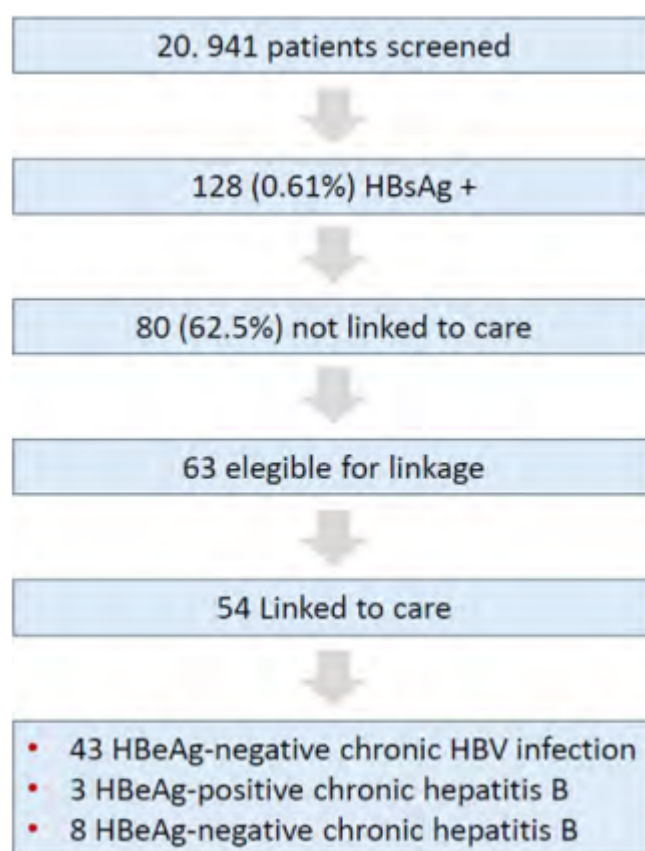
WED-145

Antecedentes y objetivos: España se considera un país de baja endemicidad para la infección por el virus de la hepatitis B (VHB). Esto se basa en una prevalencia de HBsAg del 0,22% en la población general atendida en centros de atención primaria. Nuestro objetivo es realizar un programa de detección de VHB en el departamento de emergencias, donde se representa a la población que no acude a los centros de atención primaria, y analizar las barreras para la derivación al seguimiento hospitalario de los pacientes con infección por VHB.

Métodos: Implementamos el programa FOCUS para la detección de VHB en el departamento de emergencias de un hospital universitario de un área con 450.000 habitantes. Se realizó el cribado de HBsAg a adultos mayores de 16 años que no habían sido sometidos a la prueba en los últimos tres meses y que requerían una extracción de sangre por cualquier motivo. Se ofreció derivación a consulta especializada hospitalaria a todos los pacientes con un resultado positivo.

Resultados: Se evaluaron 20.941 pacientes entre febrero de 2020 y diciembre de 2022, encontrando 128 (0,61%) individuos con HBsAg positivo. La mayoría eran hombres (67,2%), con una mediana de edad de 61,4 años (RIC 28,8), el 98,4% tenían VHBsAg negativo y el 14% de los pacientes tenían cirrosis. El anti-VHD fue positivo en 5 (3,9%) pacientes y 2 de ellos tenían ARN de VHD detectable. Solo el 12,5% tenía un factor de riesgo para la infección por VHB que justificara la detección siguiendo las recomendaciones españolas. En el momento del cribado, 80 (62,5%) pacientes no tenían seguimiento hospitalario o se habían perdido durante el seguimiento, incluyendo a 51 (63,8%) que desconocían su estado de VHB y 5 pacientes con cirrosis. De aquellos positivos

y sin seguimiento, se seleccionaron 63 pacientes para la derivación a las consultas hospitalarias, las razones para no ser aptos para la derivación fueron una baja esperanza de vida o falta de información de contacto. Entre los pacientes seleccionados, 54 (85,7%) se derivaron con éxito a consultas y 43 tenían infección crónica por VHBsAg negativo, 8 tenían hepatitis B crónica VHBsAg negativa y 3 tenían hepatitis B crónica VHBsAg positivo. Se inició el tratamiento con análogos de nucleós(t)idos en 9 pacientes quienes no tenían seguimiento para el VHB.



Conclusión: La prevalencia de VHB en el departamento de emergencias es casi tres veces mayor que la observada en la población general, lo que demuestra que esta estrategia permite identificar y derivar al cuidado a un alto número de pacientes sin factores de riesgo. Además, se informa de la coinfección con VHD en el 3,9% de los casos HBsAg positivo.

Comentario: Este enfoque de cribado en el departamento de emergencias realizado en un hospital español de entorno urbano nos muestra una prevalencia de infección por VHB más alta que la documentada en la población general, y que puede extrapolarse a otros entornos de urbes grandes de nuestro país y también en otras regiones de baja endemicidad, que reciben una carga migratoria constante. Este tipo de cribado permite alcanzar a una población que no accede regularmente a la atención primaria, debido a que tiene poca cultura de prevención o debido a que el estado de inmigración irregular y/o falta de tarjeta sanitaria, no les permite acceder regularmente al sistema sanitario y al cribado de enfermedades infectocontagiosas; sin embargo, permite el diagnóstico de infección por VHB no diagnosticada. En este estudio también se observa una proporción significativa de pacientes que no fueron derivados a cuidados hospitalarios o se perdieron durante el seguimiento posterior al cribado en urgencias. Esto plantea preocupaciones sobre la continuidad de la atención y la necesidad de implementar estrategias adicionales para garantizar la vinculación efectiva de los pacientes con la consulta especializada después de recibir su diagnóstico, lo cual destaca la necesidad de implementar estrategias y mejorar los sistemas de notificación y seguimiento de estos pacientes. Un rol en ello puede jugar la implementación de programas basados en inteligencia artificial para la automatización, identificación y seguimiento de los casos.

El cribado en urgencias para la detección de hepatitis B puede tener beneficios significativos en términos de identificación temprana de casos y derivación adecuada al cuidado especializado. Al igual que en el caso del VIH y con estrategias similares de cribado en urgencias, el cribado en este entorno puede ayudar a identificar y abordar la carga oculta de la infección por hepatitis B y proporcionar el tratamiento adecuado para prevenir la progresión de la enfermedad y reducir la transmisión. Además, el cribado temprano puede ofrecer oportunidades de educación y concientización sobre la hepatitis B, así

como proporcionar apoyo psicosocial a los pacientes que permitan llegar con éxito a las consultas especializadas.

Un hallazgo muy llamativo y que juega a favor de este tipo de cribado o incluso el cribado universal frente al cribado basado en factores de riesgo conocidos, es que solo el 12.5% de los diagnosticados tenían indicaciones para cribado de VHB según los autores del estudio. Esto hace replantear estrategias de diagnóstico en otros escenarios como el de atención primaria o el dirigido a los grupos de riesgo.

Por último, este estudio muestra que tanto el cribado y el soporte posterior al cribado son estrategias cruciales para abordar la carga de la hepatitis B, brindando oportunidades para el tratamiento temprano, la educación y la prevención de la transmisión. Por otro lado, aunado al cribado en servicios de urgencias, la disponibilidad desde hace pocos años de pruebas rápidas de VHB y su uso en entornos móviles o de point of care (junto al cribado de otros virus) en poblaciones de alto riesgo, son estrategias complementarias de cribado que permitirían ir alineados a la estrategia global de la OMS contra el VIH, las hepatitis víricas y las infecciones de transmisión sexual para el periodo 2022-2030.

Real-world effectiveness of voxilaprevir/velpatasvir/sofosbuvir in hepatitis C patients with prior failure to DAA treatment.

OS-129-YI

Antecedentes y objetivos: Voxilaprevir/velpatasvir/sofosbuvir (VOX/VEL/SOF) está aprobado para el retratamiento del virus de la hepatitis C (VHC) en pacientes que han experimentado fallas al tratamiento con antivirales de acción directa (AAD). Sin embargo, los datos sobre su uso clínico, especialmente en pacientes difíciles de tratar, son escasos. El objetivo de este estudio fue analizar la efectividad de VOX/VEL/SOF en un entorno real.

Métodos: Se incluyeron todos los pacientes con VHC que recibieron retratamiento con VOX/VEL/SOF después de una falla con AAD entre 2016 y 2021 en 227 centros del grupo de estudio de resistencia europeo en Alemania, Italia y España. La respuesta virológica sostenida (RVS) se definió como la no detección del ARN del VHC 12 semanas después del final del tratamiento (RVS12).

Resultados: Se incluyeron un total de 746 pacientes: la mediana de edad fue de 55 años (21-84) y el 79% eran hombres. La mayoría de los pacientes estaban infectados con el genotipo 1 del VHC (56%) y el genotipo 3 (32%). El 87% de los pacientes presentaban sustituciones asociadas a resistencia (RAS) en las regiones NS3, NS5A y NS5B. Se observó falla previa al tratamiento con LDV/SOF, VEL/SOF y G/P en el 29% (n = 213), 17% (n = 123) y 8% (n = 58) de los pacientes, respectivamente. En general, según el protocolo (PP), la RVS fue del 95,4% (683/716). La efectividad del tratamiento se vio afectada significativamente por la enfermedad hepática avanzada (RVS12: 91%; p <0,001), el carcinoma hepatocelular (CHC) (RVS12: 86%; p <0,001), niveles más altos de ALT (p = 0,02), el genotipo 3 del VHC (RVS12: 91; p <0,001) y la experiencia previa con VEL/SOF (RVS12: 90%; p = 0,01). Sin embargo, en un

análisis multivariado, solo el genotipo 3 del VHC, el CHC y la cirrosis hepática resultaron ser predictores independientes de falla en el tratamiento. Las RAS, así como la presencia de genotipos raros, no tuvieron un impacto en el resultado del tratamiento con VOX/VEL/SOF. Se agregó ribavirina (RBV) en el 8% de los tratamientos y se observaron tasas de RVS más altas en general (97%), con tasas de RVS en pacientes difíciles de tratar: genotipo 3a (100%), cirrosis hepática (92,6%) y cáncer de hígado (90%), aunque no fue significativo. Además, la efectividad del tratamiento de rescate con glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir (G/P + SOF), que se inició en 9 pacientes después de la falla con VOX/VEL/SOF, resultó ser alta (RVS12: 95%).

Conclusión: VOX/VEL/SOF representa una terapia estándar efectiva para pacientes con fallas previas en el tratamiento con AAD. Se puede considerar la adición de RBV o el retratamiento alternativo con G/P+SOF, que resultó ser efectivo en los casos de falla con VOX/VEL/SOF, para pacientes difíciles de tratar con genotipo 3a, cirrosis hepática y cáncer de hígado.

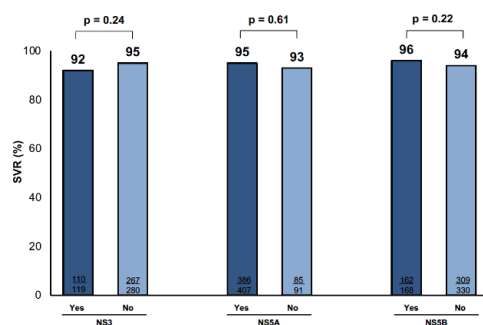
Comentario: Tanto para la Asociación Europea y Americana de hígado, los pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A) que fallan al tratamiento después de un régimen que contienen antivirales de acción directa (AAD) (inhibidor de la proteasa y/o inhibidor de NS5A) deben ser retratados con la combinación de dosis fija de VOX/VEL/SOF por 12 semanas (A1). En ese sentido, este estudio analizó la efectividad del retratamiento con VOX/VEL/SOF en pacientes que previamente habían experimentado fallo al tratamiento con AAD. Los resultados demostraron una respuesta virológica sostenida (RVS) del 95,4% en general, lo cual indica que VOX/VEL/SOF es una terapia estándar efectiva para estos pacientes en la vida real y lo demuestra con un tamaño de muestra considerable (746 pacientes) provenientes de la práctica clínica rutinaria, lo que significa que proporciona información relevante para los médicos en su toma de decisiones. Además, estos hallazgos son importantes

porque los datos obtenidos son muestras que incluyen información de nuestro país y de nuestra región, lo cual hace extrapolable y reproducible los resultados. Sin embargo, a pesar de la alta tasa de RVS, este estudio encontró que existen ciertos factores que pueden afectar la efectividad del tratamiento, y son la presencia de enfermedad hepática avanzada, carcinoma hepatocelular (CHC), y el genotipo 3 del VHC.

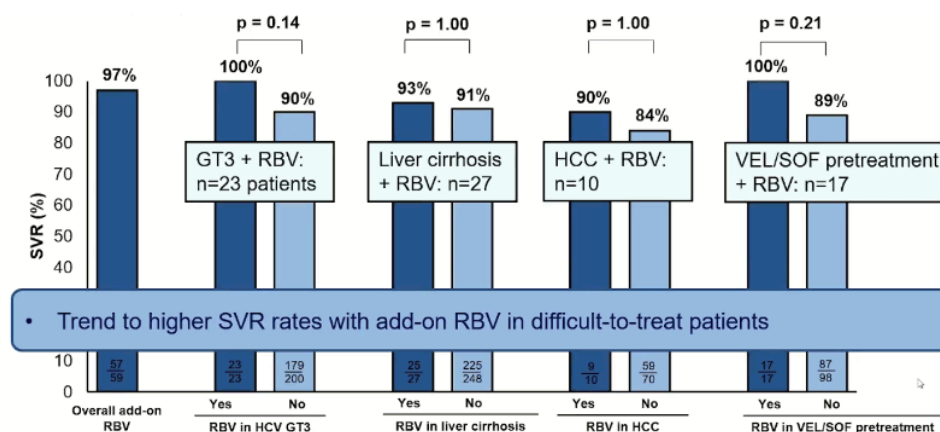
Otro hallazgo importante es que las sustituciones asociadas a resistencia (RAS) en las regiones NS3, NS5A y NS5B a pesar que fueron bastante prevalentes (86%) al momento del fallo del tratamiento, no impactaron en la RVS, ni tampoco lo hicieron la presencia de genotipos poco frecuentes.

RASs at baseline

Resistance testing		n=547
No RAS	76 (14%)	
Any RAS	471 (86%)	
RAS types and variants		
Any NS3	124 (30%)	
Any NS5A	430 (82%)	
Any Y93H	295 (56%)	
Any NS5B	177 (34%)	
Combined RAS		
NS5A + NS3	65 (17%)	
NS5A + NS5B	68 (17%)	
NS5A + NS3 + NS5B	41 (10%)	
Frequencies of NS5A RAS		
0	96 (18%)	
1	248 (47%)	
2	158 (30%)	
3	19 (4%)	
4	2 (0.4%)	
>4	3 (0.6%)	

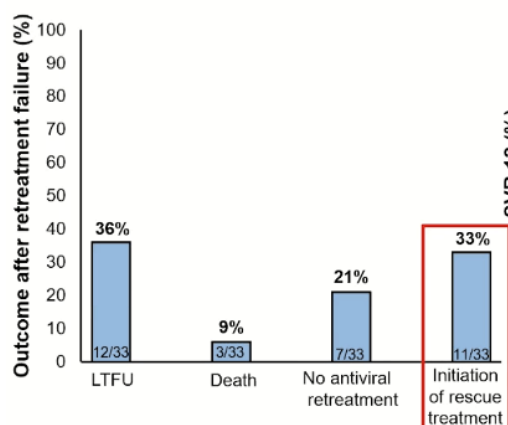


Otro de los hallazgos relevantes es que RBV parece mejorar la eficacia de la triple terapia (VOX/VEL/SOF), especialmente en los grupos de alto riesgo como son el GT 3, la presencia de HCC, y la cirrosis. A pesar de que las diferencias en la RVS cuando se añade o no RBV no llega a la significación estadística, existe una tendencia a mayor RVS, y que puede verse en todos esos 3 grupos. Por lo tanto, más estudios con una muestra mayor serán necesarios para demostrar esta tendencia, ya que en solo 61 pacientes (8% de la cohorte) fue añadido RBV a la triple terapia.

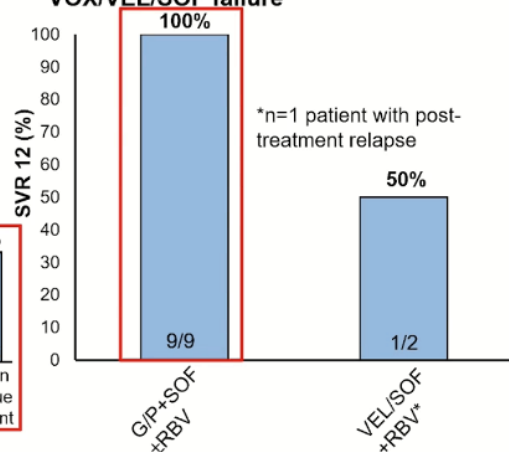


Finalmente, y aunque es un subanálisis con una muestra muy poco representativa (muestra de 12 pacientes), se encontró que los pacientes que fallan a VOX/VEL/SOF y que fueron rescatados con G/P+SOF, tuvieron un alta RVS. Estos casos, aunque no son muy frecuentes, pero tienen mucha repercusión clínica en la práctica clínica rutinaria, y más estudios serán necesarios para demostrar estos resultados.

Follow-up after VOX/VEL/SOF failure



Efficacy of third-line rescue treatment after VOX/VEL/SOF failure



The risks of first hepatic decompensation and HCC remain constant during long-term follow-up and can be stratified by a one-time assessment after HCV-cure.

OS-127-YI

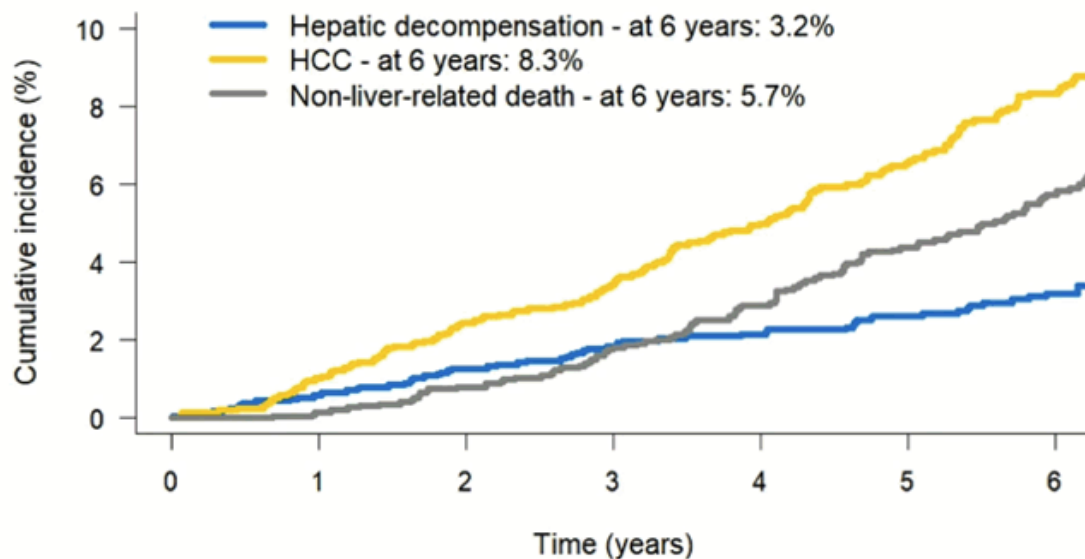
Antecedentes y objetivos: Se estima que el número de personas tratadas y curadas de la infección por VHC en todo el mundo supere el millón de personas/año durante la próxima década. En aquellos con enfermedad hepática crónica avanzada compensada, los riesgos de carcinoma hepatocelular (CHC) de novo y de descompensación hepática disminuyen, pero no se eliminan por completo con la cura del VHC. Por lo tanto, la estratificación del riesgo es fundamental para disminuir la utilización de recursos al individualizar el manejo posterior al tratamiento. Evaluamos si las incidencias de CHC y descompensación hepática disminuyen con el tiempo después de la cura del VHC y si la capacidad discriminante de una evaluación única después del tratamiento se mantiene durante el seguimiento a largo plazo.

Métodos: Se analizaron retrospectivamente pacientes con hepática crónica avanzada compensada con mediciones pareadas de la rigidez hepática y el recuento de plaquetas antes y después de la cura del VHC con tratamientos libres de interferón en 7 regiones europeas. Se emplearon curvas de incidencia acumulada para estimar la incidencia de descompensación hepática / CHC a lo largo del tiempo en el grupo general y estratificado por grupos de riesgo previamente definidos (criterios de Baveno VII para hipertensión portal clínicamente significativa después de la cura del VHC y Semmler et al. J Hepatol 2022 para CHC).

Resultados: 2.347 pacientes (media edad de 60 ± 12 años, 60% hombres, 21% obesos, 21% con diabetes) con una media de rigidez hepática de 16,3 kPa (IQR: 12,1-24,5, 25% ≥ 25 kPa) antes de la cura del VHC, fueron seguidos durante una

mediana de 6 años después del tratamiento. La incidencia de la primera descompensación hepática fue estrictamente lineal, con 65 pacientes (2,8%) desarrollando descompensación hepática antes de ser diagnosticados con CHC (tasa de incidencia 0,57/100 pacientes-años, incidencia a los 6 años: 3,1%. (Fig. 1). De manera similar, la incidencia de CHC también fue lineal, con 184 pacientes (7,8%) desarrollando CHC (tasa de incidencia 1,60/100 pacientes-años, incidencia a los 6 años: 8,3%).

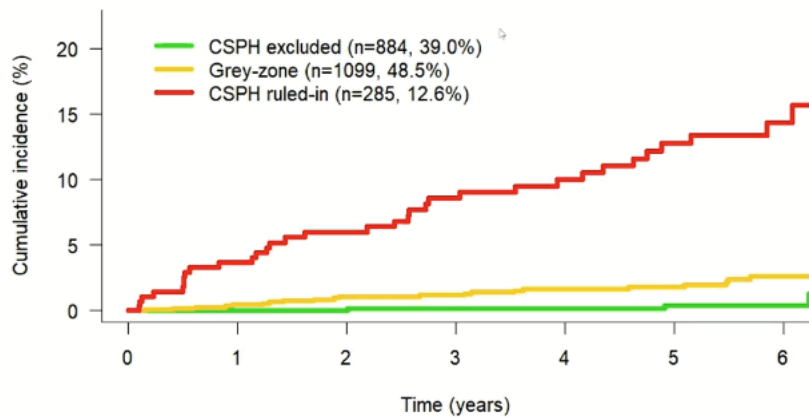
Risk remains constant



La estratificación por riesgo de descompensación hepática según Baveno VII y para CHC según Semmler *et al.* (algoritmo basado en edad, medición de rigidez hepática, albúmina y consumo de alcohol), después de la cura del VHC identificó subgrupos con un pronóstico distinto durante el seguimiento a largo plazo, incluso después de limitar la predicción a eventos ocurridos >3 años después de la cura del VHC.

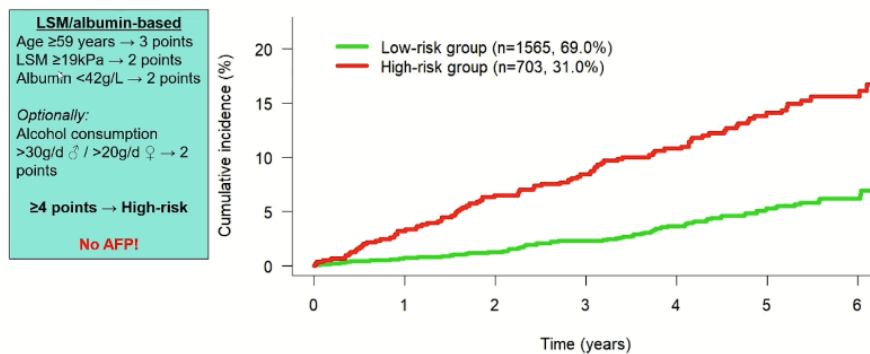
Risk stratification for hepatic decompensation

Cumulative incidence of hepatic decompensation at 6 years: 0.4% vs. 2.6% vs. 14.3%



Risk stratification for HCC

Cumulative incidence of HCC at 6 years: 6.2% vs. 15.6%

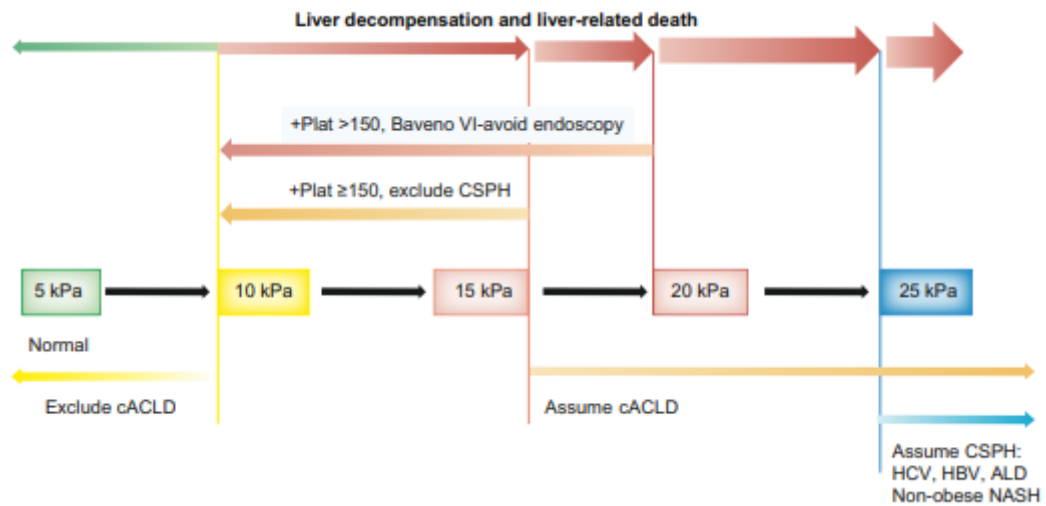


Conclusión: En pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada compensada, los riesgos de descompensación hepática y, más importante aún, de carcinoma hepatocelular (CHC), se mantienen constantes después de la cura del VHC, incluso a largo plazo (>3 años). Una estratificación de riesgo posterior al tratamiento basada en criterios no invasivos proporciona información pronóstica importante que se mantiene durante un seguimiento a largo plazo, ya que los peligros a lo largo del tiempo se mantienen proporcionales.

Comentario: Este estudio proporciona hallazgos importantes para la práctica clínica rutinaria en el manejo de pacientes con infección por el virus de la hepatitis C y enfermedad hepática crónica avanzada compensada, que a pesar

de la cura del VHC, los pacientes aún enfrentan riesgos de desarrollar CHC de novo y descompensación hepática (ascitis, encefalopatía hepática, sangrado de várices esofágicas) y ese riesgo es constante en el tiempo. Las mayores fortalezas de este estudio son el número de pacientes en seguimiento (2347 individuos), el tiempo de seguimiento (6 años) y el carácter multicéntrico (15 centros europeos, incluyendo centros españoles).

Los autores del estudio evaluaron si las incidencias de CHC y descompensación hepática disminuyen con el tiempo después de la cura del VHC y si una evaluación única después del tratamiento es suficiente para predecir el riesgo a largo plazo. Los resultados mostraron que la incidencia de descompensación hepática y CHC fue lineal a lo largo del tiempo, lo que indica que estos eventos pueden ocurrir incluso después de años de la cura del VHC. Además, la estratificación de los riesgos utilizando criterios específicos basados en mediciones de rigidez hepática y recuento de plaquetas identificó subgrupos de pacientes con pronósticos distintos durante el seguimiento a largo plazo para el desarrollo de descompensaciones hepáticas. Los criterios de Baveno VII utilizados en este trabajo para considerar alta probabilidad de hipertensión portal clínicamente significativa, sirvieron para determinar un riesgo mayor (incidencia acumulada de 14.3%) de descompensación hepática durante el tiempo de seguimiento y, por el contrario, en aquellos que se excluye hipertensión portal clínicamente significativa la incidencia acumulada de descompensación hepática es muy baja (0,4%). Por tanto, es en aquellos pacientes con riesgo alto (y basados en una sola evaluación post-cura de infección por VHC) en el que es prioritaria la evaluación continua e individualizada de los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada compensada después de la cura del VHC.



Lo mismo ocurre para el riesgo de desarrollo de CHC, en el que basándose en criterios de Semmler et al (sin considerar AFP), se estableció pacientes con mayor riesgo desarrollo de CHC durante el seguimiento. Estos parámetros usados son de fácil medición y con la conveniencia de ser usados en el momento post cura de VHC.

Efficacy and safety at 96 weeks of bulevirtide 2 mg or 10 mg monotherapy for chronic hepatitis D: results from an interim analysis of a phase 3 randomized study.

OS-068

Antecedentes y objetivos: Bulevirtide (BLV) es un inhibidor de entrada de primera clase para la hepatitis D crónica (HDC) que fue aprobado condicionalmente en la Unión Europea en julio de 2020. Los resultados del análisis del *endpoint* primario en la semana 48 para el estudio MYR301 (NCT03852719), un estudio aleatorizado de fase 3, mostraron que la monoterapia con BLV a 2 mg/día o 10 mg/día administrado por vía subcutánea fue superior a tratamiento no activo contra el VHD basado en la respuesta viral y bioquímica combinada. La eficacia fue similar en los dos niveles de dosis y BLV fue generalmente seguro y bien tolerado. En este estudio, presentamos los hallazgos del análisis intermedio predefinido en la semana 96 de este estudio en curso.

Métodos: Se aleatorizaron 150 pacientes con HDC (1:1:1) y se estratificaron según la presencia o ausencia de cirrosis compensada de la siguiente manera: Brazo A: sin tratamiento activo contra el VHD durante 48 semanas seguido de BLV 10 mg/día durante 96 semanas (n = 51), y Brazos B o C: tratamiento inmediato con BLV a 2 mg/día (n = 49) o 10 mg/día (n = 50), respectivamente, cada uno durante 144 semanas, con un seguimiento de 96 semanas después de la finalización del tratamiento (es decir, hasta la semana 240). La respuesta combinada se definió como ARN del VHD indetectable o una disminución ≥ 2 log₁₀ UI/ml desde el inicio y normalización de ALT; otros endpoints incluyeron respuesta viral (ARN de VHD indetectable o disminución ≥ 2 log₁₀ UI/ml desde el inicio), normalización de ALT, cambio log₁₀ en el ARN de VHD y cambio en la rigidez hepática mediante elastografía transitoria (ET).

Resultados: Las características basales fueron similares entre los grupos e incluyeron: media (DE) de edad de 41,8 (8,4) años, 57% hombres, 83% blancos, 47% con cirrosis compensada, media (DE) de ARN de VHD de 5,05 (1,34) log₁₀ UI/ml, media (DE) de ALT de 110,9 (69,0) U/L, media (DE) de ET de 15 (8,9) kPa; y el 61% recibía terapia con análogos de nucleós(t)idos concomitante. De los 150 pacientes, 143 (95%) completaron 96 semanas de tratamiento. Las respuestas de eficacia en la semana 96 mejoraron en comparación con la semana 48. En la semana 96, se observaron respuestas combinadas similares en los brazos B y C. Las respuestas virales y bioquímicas también fueron similares entre los brazos B y C.

Efficacy and safety results for BLV at Weeks 48 and 96.

	Arm A Delayed Treatment/BLV 10mg (N = 51)		Arm B BLV 2 mg (N = 49)		Arm C BLV 10 mg (N = 50)	
	Week 48	Week 96 (48 week BLV 10 mg)	Week 48	Week 96	Week 48	Week 96
Combined Response						
Responder n (%)	1 (2)	20 (39)	22 (45)	27 (55)	24 (48)	28 (56)
95% CI (%)	(0, 10)	(26, 54)	(31, 60)	(40, 69)	(34, 63)	(41, 70)
Viral Response						
Responder n (%)	2 (4)	46 (90)	36 (73)	37 (76)	38 (76)	41 (82)
95% CI (%)	(0, 13)	(79, 97)	(59, 85)	(61, 87)	(62, 87)	(69, 91)
Undetectable HDV RNA:						
Responder n (%)	0	12 (24)	6 (12)	10 (20)	10 (20)	18 (36)
95% CI (%)	(0, 7)	(13, 38)	(5, 25)	(10, 34)	(10, 34)	(23, 51)
ALT normalization:						
Responder n (%)	6 (12)	22 (43)	25 (51)	31 (63)	28 (56)	32 (64)
95% CI (%)	(4, 24)	(29, 58)	(36, 66)	(48, 77)	(41, 70)	(49, 77)
Change from BL in HDV RNA levels (log₁₀ IU/mL):						
least square means (95% CI)	0.0 (-0.4, 0.3)	-3.6 (-4.0, 3.3)	-2.6 (-3.0, -2.3)	-3.2 (-3.6, 2.8)	-3.0 (-3.4, -2.7)	-3.6 (-4, 3.2)
Change from BL in HBsAg levels (log₁₀ IU/mL):						
least square means (95% CI)	0.0 (-0.1, 0.1)	-0.2 (-0.3, 0.0)	0.1 (-0.0, 0.2)	-0.2 (-0.4, -0.1)	0.1 (0.0, 0.2)	-0.1 (-0.3, 0.0)
Change from BL in liver stiffness (kPa):						
least square means (95% CI)	0.9 (-0.8, 2.6)	-3.0 (-4.6, -1.5)	-3.1 (-4.7, -1.5)	-4.0 (-5.6, -2.5)	-3.2 (-4.9, -1.5)	-4.7 (-6.3, -3.2)
Adverse Events at Week 96						
Number (%) of patients with:						
Any AE	39 (77)	47 (96)	41 (84)	47 (96)	44 (88)	48 (96)
Any Grade ≥ 3-4 AE	4 (8)	7 (14)	5 (10)	9 (18)	4 (8)	8 (16)
Any AE related to BLV	0	22 (43)	24 (49)	25 (51)	36 (72)	36 (72)
Any SAE	1 (2)	3 (6) ¹	2 (4)	2 (4)	1 (2)	4 (8)

BL, baseline, CI, confidence interval.

Undetectable HDV RNA defined as below lower limit of quantification (target not detected). ALT normalization defined as ≤31 U/L for females and ≤41 U/L for males (Russian sites); or ≤34 U/L for females and ≤49 U/L for males (all other sites). Confidence intervals were calculated using Clopper-Pearson (exact) for proportions.

¹Includes 1 death due to plasma cell myeloma not related to study treatment.

BLV fue seguro y bien tolerado; no hubo interrupciones del medicamento, eventos adversos graves (EAG) ni muertes atribuidas a BLV. Se observaron aumentos en los ácidos biliares sin una correlación con picazón u otros síntomas durante el tratamiento con BLV. Las reacciones en el lugar de la inyección ocurrieron en una proporción mayor en aquellos que recibieron la dosis de 10 mg/día.

Conclusión: BLV sigue siendo seguro y bien tolerado como monoterapia para HDC hasta la semana 96. Las respuestas virológicas y bioquímicas aumentaron con el tratamiento a largo plazo.

Comentario: Este estudio es relevante debido a que la hepatitis D es una enfermedad crónica grave que acelera la progresión de la enfermedad hepática asociada a la hepatitis B, y hasta la fecha, el tratamiento de la hepatitis D ha sido limitado y poco efectivo. Los hallazgos de este estudio proporcionan evidencia sólida de que la BLV, un inhibidor de entrada de primera clase, puede ser una opción terapéutica prometedora para los pacientes con HCD.

En comparación con estudios previos, este ensayo destaca por ser un estudio de fase 3 con un seguimiento a largo plazo de 96 semanas después de la finalización del tratamiento. Los resultados demuestran que BLV logra una respuesta combinada significativa en términos de disminución del ARN de HDV y normalización de los niveles de ALT. Además, se observó que los pacientes que recibieron BLV a dosis de 2 mg/día y 10 mg/día tuvieron resultados similares en cuanto a eficacia, lo que sugiere que la dosis de 2 mg/día podría ser suficiente para lograr una respuesta adecuada en estos pacientes. Además, esa eficacia es sostenida en el tiempo (comparado a los resultados previos publicados a las 48 semanas).

Un aspecto importante es que no se observó una reducción significativa en los niveles del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg), lo cual puede limitar el impacto a largo plazo en la enfermedad hepática asociada con la hepatitis B crónica. En este mismo congreso hubo un trabajo publicado en ese sentido (REEF-D Study), en el que un tratamiento nuevo denominado: siRNA JNJ-73763989 junto a un análogo nucleos(t)ido podía disminuir los niveles de HBsAg and HDV RNA en pacientes con HDC, aunque los resultados

no fueron alentadores debido básicamente a la alta discontinuación debido a elevaciones de ALT.

Estos hallazgos son muy relevantes porque demuestran que la BLV tiene un impacto positivo en la carga viral del ARN de HDV sostenida a las 96 semanas y en la normalización de los niveles de ALT en pacientes con HDC. Además, en el estudio se destaca que no se observaron discontinuaciones del medicamento, eventos adversos graves relacionados con el tratamiento ni muertes atribuidas a la BLV. Esto respalda la seguridad y tolerabilidad del medicamento, lo cual es crucial para garantizar una terapia efectiva y bien tolerada para los pacientes con CHD y es remarcable que no se observaron interrupciones del tratamiento, eventos adversos graves ni muertes relacionadas con la BLV, lo cual resalta la seguridad y tolerabilidad del medicamento a las 96 semanas.