

Resumen AASLD 2024 sobre Hepatitis Víricas



Luis Enrique Morano Amado
Enfermedades Infecciosas
Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro
Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IISGS)
Vigo

Comunicación 1: Efficacy and Safety of Bulevirtide Monotherapy for Chronic Hepatitis Delta: Posttreatment Results Through 48 Weeks After the End of Treatment From an Interim Analysis of a Randomized Phase 3 Study, MYR301 (Abst #1147)

Autores: Soo Aleman, Maurizia Brunetto, Antje Blank, Pietro Andreone, Pavel Bogomolov, Vladimir Chulanov, Nina Mamonova, Natalia Geyvandova, Viacheslav Morozov, Olga Sagalova, Tatiana Stepanova, Grace M Chee, Amos Lichtman, Dmitry Manuilov, Sarah Arterburn, Audrey H Lau, Anu Osinusi, Florence Christian-Cox, Frank Duff, Julian Schulze zur Wiesch, Markus Cornberg, Stefan Zeuzem, Heiner Wedemeyer¹⁵, Pietro Lampertico

Objetivos:

El objetivo de este análisis provisional del estudio de fase 3 MYR301 fue evaluar la eficacia y la seguridad a largo plazo de la monoterapia con BLV 2 o 10 mg en la semana 192 del estudio, lo que representa hasta 144 semanas de tratamiento seguidas de 48 semanas de seguimiento tras el final del tratamiento.

Métodos:

Se aleatorizaron 150 pacientes con CHD (estratificación por presencia/ausencia de cirrosis compensada) en una proporción 1:1:1 al Brazo A: ningún tratamiento activo anti-HDV durante 48 semanas (S) seguido de BLV 10 mg/día durante 96S (n = 51), Brazo B: BLV 2 mg/día (n = 49) o Brazo C: BLV 10 mg/día (n = 50) durante 144S. El seguimiento de los pacientes continuará durante 96 semanas después del final del tratamiento (EOT). Los criterios de valoración incluyen: respuesta combinada (RC) definida como respuesta virológica (RV; ARN del VHD indetectable o una disminución de $\geq 2 \log_{10}$ UI/mL con respecto al valor basal) y normalización de ALT, RV, normalización de ALT, RNA del VHD indetectable, rigidez hepática (RH) y aparición de eventos relacionados con el hígado.

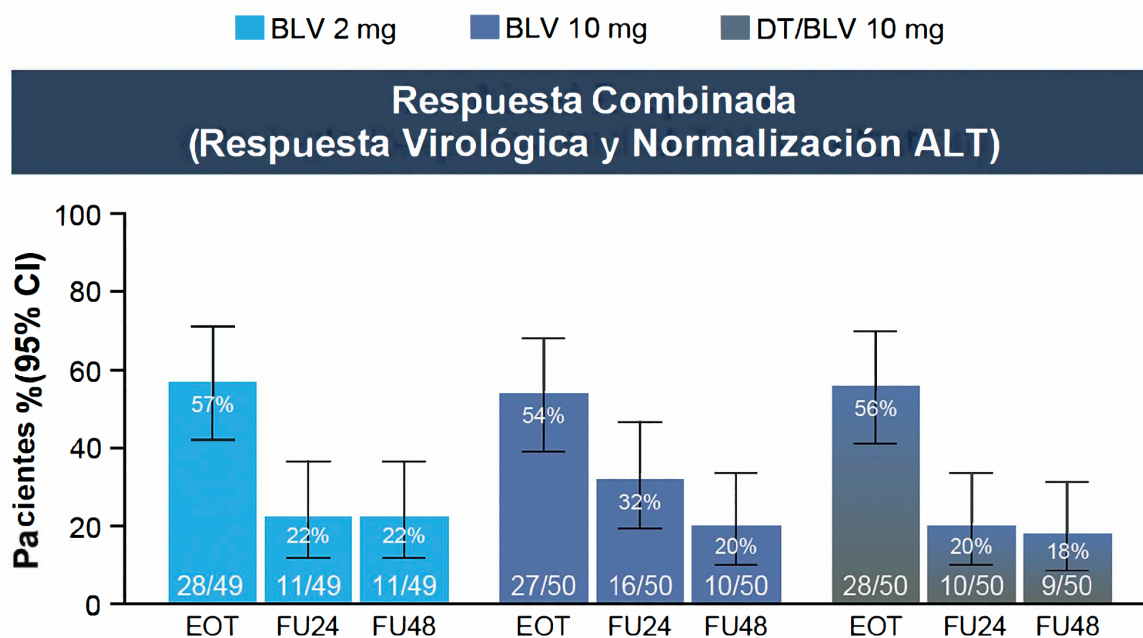
Resultados:

Las características demográficas y basales (BL) fueron similares en todos los grupos e incluyeron: media (DE) de edad 42 (8,4) años, 57% varones, 83% blancos, 47% con cirrosis compensada, media (DE) de ARN del VHD 5,04 (1,34) $\log_{10}$ UI/mL, ALT 111 (69,0) U/L, LS 14,7 (8,8) kPa, 61% recibían tratamiento concomitante con análogos de nucleós(t)ide (NA). El 72% de los participantes seguían en el estudio en la semana 48 de seguimiento (FU48).

Todas las tasas de respuesta (figura 1) disminuyeron tras la interrupción del

tratamiento debido a recaídas o rebotes virales, que se produjeron principalmente durante las primeras 24 semanas tras el EOT. Las tasas de RC y normalización de ALT fueron similares independientemente de la dosis y la duración. Las tasas de respuesta viral y de alcanzar RNA del VHD indetectable tras la EOT fueron numéricamente superiores con BLV 10 mg en comparación con BLV 2 mg o terapia diferida. Sólo se notificaron 2 acontecimientos relacionados con el hígado después de la EOT: ascitis (brazo A) y hemorragia por varices esofágicas (brazo B), ambos en pacientes con cirrosis en la inclusión. Dos pacientes experimentaron por primera vez pérdida de HBsAg durante el periodo posterior al tratamiento, no asociada a un aumento de ALT. La seguridad durante el periodo posterior al tratamiento fue similar entre los brazos B y C, con tasas ligeramente superiores de pacientes con efectos adversos (EAs) notificados y EA de grado > 3 en el brazo A. Se informó previamente de una muerte en el brazo A debida a un mieloma de células plasmáticas después de que el paciente suspendiera el fármaco del estudio, no relacionado con el BLV. De los 13 pacientes que notificaron un EA que comenzó después de la EOT, 9/13 tuvieron una reagudización post-tratamiento con aumentos de ALT y ARN del VHD, 4/9 no eran cirróticos, 5/9 eran cirróticos, al menos 4/9 presentaban un aumento de ALT y ARN del VHD.

Figura 1. Eficacia en el EOT y durante el seguimiento posterior al tratamiento



Conclusión:

El tratamiento con BLV en monoterapia durante 144 semanas se asoció con respuestas virológicas y bioquímicas continuas, independientemente de la

presencia de cirrosis. Un subgrupo de pacientes tratados con monoterapia con BLV durante 2-3 años mantuvieron respuestas virológicas y bioquímicas un año después de interrumpir el tratamiento con BLV. Las tasas de acontecimientos adversos relacionados con el hígado un año después de finalizar la monoterapia con BLV fueron bajas, en pacientes con o sin cirrosis, aunque los efectos adversos grado 3 y 4 fueron más frecuentes en los pacientes con cirrosis. Está prevista la evaluación de la durabilidad de la respuesta a las 96 semanas de la EOT.

Comentario:

La infección por el virus de la hepatitis delta (VHD) causa la forma más grave de hepatitis crónica, con una prevalencia estimada de entre 10 y 20 millones de personas en todo el mundo, provoca enfermedades hepáticas graves y eventos relacionados con el hígado. BLV es el primer inhibidor de entrada de su clase aprobado en la UE para la hepatitis crónica delta (CHD) y está recomendado por las directrices de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado para el tratamiento de la CHD en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada es segura y se utiliza en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada. La monoterapia con BLV 2 mg/día o 10 mg/día ha demostrado ser eficaz y segura durante 144 semanas de tratamiento en el ensayo MYR301 (Lampertico P, et al. J Hepatol. 2024;80(Suppl): S92). La mejoría durante el tratamiento en las respuesta virológica y bioquímica, así como en la rigidez hepática, la baja incidencia de eventos hepáticos y la experiencia en el mundo real respaldan los beneficios clínicos potenciales de la monoterapia a largo plazo con BLV.

Los resultados de este estudio mostraron que un subgrupo de pacientes tratados con BLV en monoterapia durante 2 o 3 años mantuvieron respuestas virológicas y bioquímicas 1 año después de interrumpir el tratamiento con BLV. La tasa de aparición de eventos clínicos relacionados con el hígado durante el tratamiento con BLV y hasta 1 año después del mismo fue baja. La mayoría de los acontecimientos adversos graves hepáticos posteriores al tratamiento y las elevaciones de ALT se observaron en las 24 semanas siguientes al final del tratamiento (EOT) y se asociaron a un rebote del VHD, en algunos pacientes fue necesario un retratamiento con BLV.

Los resultados provisionales de este estudio ponen de manifiesto que algunos pacientes mantienen la respuesta a BLV después de un año de la suspensión del tratamiento. Es preciso definir con precisión cual es el subgrupo de pacientes que

se pueden beneficiar de la suspensión del tratamiento con BLV y el momento adecuado para suspenderlo. Una estrecha monitorización tras parar la BLV es necesaria motivada por la elevación de transaminasas detectada en algunos pacientes, que precisaron la reintroducción de BLV para controlar la reactivación del VHD.

Estos resultados también ponen de manifiesto la urgencia en mejorar la eficacia de los resultados obtenidos con BLV, bien asociándola a un fármaco inmunomodulador o con el desarrollo de nuevos fármacos, la hipotética necesidad de mantener el tratamiento con BLV indefinidamente en el tiempo, parece poco verosímil. Está prevista la evaluación de la durabilidad de la respuesta postratamiento a las 96 semanas de la EOT, que confiamos que aporten datos que ayuden a poder seleccionar los pacientes candidatos a suspender con seguridad la terapia con BLV.

Comunicación 2: Outcomes of nucleos(t)ide analogue discontinuation following finite xalnesiran-based therapies in chronic hepatitis B: 48 week follow-up results from Piranga, a phase 2, randomized, controlled, adaptive, open-label platform study (Abst #252)

Autores: Jinlin Hou, Qing Xie, Wenhong Zhang, Luis Enrique Morano Amado, Sheng-Shun Yang, Jidong Jia, Cheng Yuan Peng, Weiwen Su, Jia-Horng Kao, Man-Fung Yuen, Tarik Asselah, Tawesak Tanwandee Xieer Liang, Maria Teresa Catanese, Ethan Chen, Cong Cheng, Farouk Chughlay, Sudip Das, Katerina Glavini, Nelson Guerreiro, Yan Huanng, Priyanka Kakrana, Rémi Kazma, Avinash Patil, Ruchi Upmanyu, Cynthia Wat, Edward Gane.

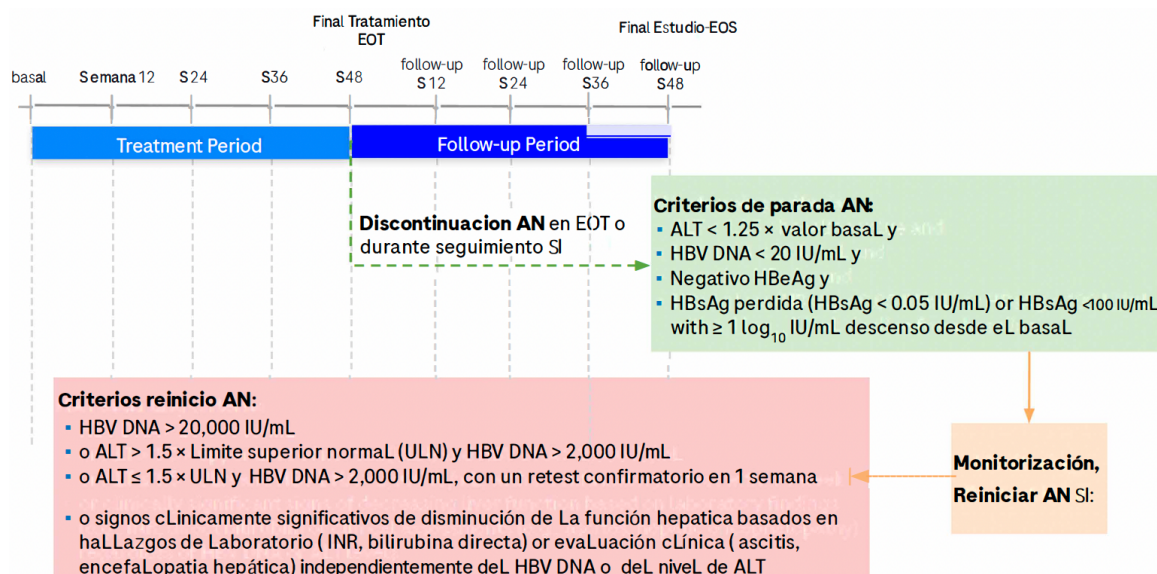
Objetivos:

La retirada del tratamiento con análogos de nucleos(t)idos (AN) es un requisito para alcanzar la curación funcional de la HBV crónica (CHB), pero conlleva riesgos potenciales de seguridad. La eficacia y la seguridad de xalnesiran (un pequeño ácido ribonucleico interferente dirigido a la región codificante del HBsAg del genoma del VHB) con y sin un inmunomodulador se evaluaron en el estudio de plataforma de fase 2 Piranga (NCT04225715). Este análisis proporciona los resultados de la interrupción de la AN hasta las 48 semanas de seguimiento.

Métodos:

Pacientes con CHB virológicamente suprimida (159 en tratamiento establecido con NA (entecavir, tenofovir alafenamida/disoproxil fumarato) fueron asignados aleatoriamente a uno de los 4 brazos de xalnesiran o al brazo de control de AN durante 48 semanas (S) de tratamiento y 48S de seguimiento. Todos los pacientes continuaron el tratamiento con AN hasta que se cumplieron los criterios de interrupción del tratamiento con AN al final del tratamiento o durante el periodo de seguimiento. Los pacientes que suspendieron AN fueron sometidos a un seguimiento riguroso, se reiniciaron los AN si se cumplían los criterios (véanse las definiciones de los criterios de suspensión y reinicio de AN en la tabla 1). El rebote de HBsAg se definió post hoc como: Aumento del HBsAg > 50% de su nivel cuando se cumplieron los criterios de interrupción de AN, utilizando 0,05 UI/mL como valor de referencia para los participantes con pérdida de HBsAg. Un aumento del 50% del HBsAg en la escala lineal corresponde aproximadamente a la variabilidad del HBsAg en el brazo de control de AN.

Figura 1. Criterios de parada y reinicio de AN en Piranga



Resultados:

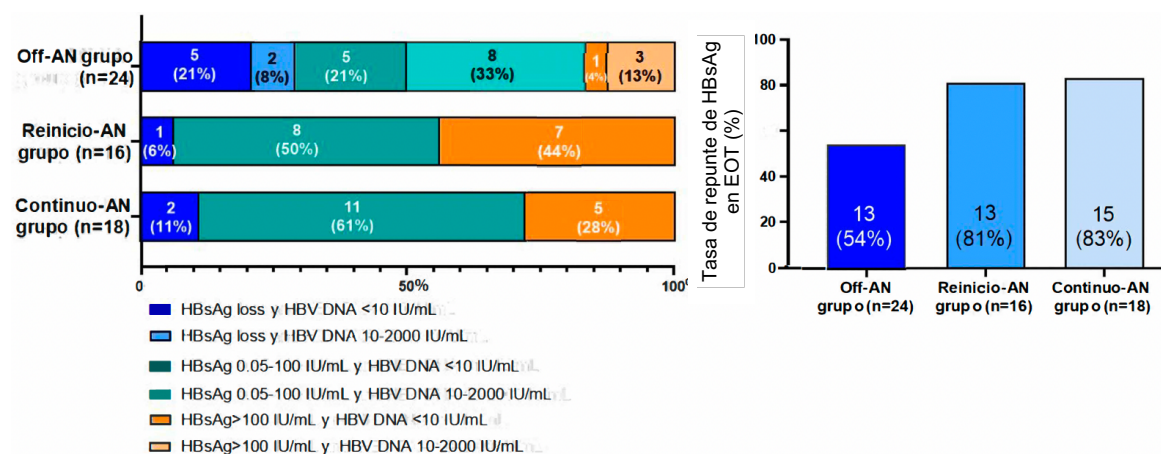
Entre los 121 pacientes de los brazos de xalnesiran, 58 (48%) cumplieron los criterios de interrupción de la AN, de los cuales 40 (33%) la interrumpieron, 18 (15%) participantes continuaron con los AN («grupo de continuación de AN») a pesar de cumplir los criterios de interrupción de AN. De los 40 participantes que interrumpieron los AN, 17 (43%) cumplieron los criterios de reinicio de AN, 16 (40%) reiniciaron los AN («grupo de reinicio de la AN»), 24 (60%) permanecieron sin AN hasta la EOS («grupo sin AN»). Entre los participantes que cumplieron los criterios de interrupción de la AN, la media de HBsAg al inicio del estudio fue más bajo en el grupo sin AN y en el grupo de continuación de AN que en el grupo de reanudación de los AN. Además, la duración del tratamiento previo con AN fue más corta en el grupo sin AN y en el grupo con AN continuada que en el grupo con AN reiniciada. Entre los 58 participantes que cumplieron los criterios de interrupción de la AN, 13 (22%), 38 (66%) y 7 (12%) cumplieron los criterios de interrupción de la NA en EOT, durante las primeras 24 semanas de seguimiento y durante las últimas 24 semanas de seguimiento, respectivamente. El factor principal para no cumplir los criterios de interrupción de la AN fue no alcanzar el criterio ALT en las primeras 24 semanas y el criterio HBsAg en las últimas 24 semanas de seguimiento.

De los 40 participantes que suspendieron los AN, 5 (13%) lograron y mantuvieron la pérdida de HBsAg y DNA VHB < 10 UI/mL mientras permanecieron sin AN hasta la EOS. Los 5 participantes pertenecían a brazos con un inmunomodulador, y

cumplieron los criterios y suspendieron la AN durante el período de seguimiento después de la EOT. Además, 2 participantes lograron una pérdida de HBsAg y un DNA del VHB < 10UI/mL pero continuaron con los AN a pesar de cumplir los criterios de interrupción de la AN y 1 participante alcanzo la pérdida de HBsAg y DNA del VHB < 10 UI/mL “de novo” tras interrumpir y reiniciar los AN. La proporción de participantes con HBsAg <100 UI/mL en la EOS fue mayor en el grupo sin AN, con un 83% vs a un 56% y un 72% en los grupos con AN de reinicio y con AN de continuación, respectivamente. La proporción de participantes con rebote de HBsAg en la EOS fue menor en el grupo sin NA, con un 54% frente a un 81% y un 83% en los grupos con AN de reanudación y con AN de continuación, respectivamente (figura 2).

De los 40 participantes que suspendieron los AN, presentaron recaída virológica (RV) y recaída clínica (RC), 19 (48%) y 3 (8%) participantes, respectivamente. Los 3 participantes con RC reiniciaron AN. Los niveles máximos de ALT fueron de 6, 6 y 23 veces el límite superior de la normalidad. Sus niveles máximos de ADN del VHB fueron de 6,7, 5,0 y 6,1 log₁₀ UI/mL, respectivamente. Ninguno de los casos de RV y RC se asoció a aumento de bilirrubina, y todos se resolvieron sin secuelas.

Figura 2. Niveles de HBsAg, DNA del VHB y repunte de HBsAg al final del estudio en los grupos «off-NA», «restart-NA» y «continue NA».



Conclusión:

El estudio Piranga demostró que la interrupción de la NA puede realizarse de forma segura con criterios preespecificados de interrupción y reinicio, junto con una supervisión rigurosa de la seguridad. Para mejorar el éxito del manejo de los AN en las curaciones funcionales finitas, será esencial realizar más estudios que evalúen los factores predictivos de los resultados de la interrupción de los AN.

Comentario:

La interrupción del tratamiento con análogos antes de que se haya producido la resolución de la infección conlleva riesgo de reactivación viral, por lo que la estrategia de mantenerlo hasta que se alcance este objetivo es la más segura, especialmente en pacientes con cirrosis en los que una reactivación puede ocasionar consecuencias clínicas desfavorables. No obstante, sería deseable conseguir la resolución de la infección o al menos la respuesta virológica sostenida en la mayoría de los pacientes con un tratamiento limitado en el tiempo, por lo que la posibilidad de interrumpir de forma segura el tratamiento con AN antes de que ocurra la negativización del HBsAg es uno de los aspectos más controvertidos en el manejo actual de la hepatitis B crónica. Las tasas de recaída virológica tras la interrupción del tratamiento en las personas con infección HBeAg negativo están en torno al 55 y al 70% al cabo de 1 y 2 años, pero son inferiores cuando el tratamiento de consolidación, entendiendo como tal su mantenimiento tras la negativización del ADN-VHB, es superior a los 24 meses. Alrededor de un 45% de los pacientes desarrollan una recaída clínica, que, en caso de ocurrir sobre una cirrosis, puede provocar descompensación de la enfermedad. La estrategia de interrumpir el tratamiento tiene el objetivo de conseguir la resolución de la infección a través de la respuesta inmunológica ocasionada por la reactivación viral. Esta estrategia ha sido considerada en la Guía Clínica de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado, que permite considerar la interrupción del análogo en pacientes seleccionados sin cirrosis, con respuesta virológica mantenida durante al menos 3 años y que estén dispuestos a seguir un estricto control tras la interrupción. No obstante, sería deseable conocer mejor cuáles son los pacientes que se benefician de ella y cuáles los que pueden verse perjudicados, así como definir los criterios adecuados para reiniciar el tratamiento.

Desgraciadamente, hasta la fecha no se ha identificado ningún predictor fiable de remisión post-AN. Los criterios de retratamiento también son importantes, pero aún no se han determinado. Diversos estudios han demostrado que los niveles cuantificados de HBsAg alcanzados durante el tratamiento pueden ser útiles para definir la población más beneficiada de la interrupción, aunque hasta ahora no se habían establecido puntos de corte que permitieran una correcta estratificación. Una revisión sistemática reciente que incluyó 11 estudios (Liu J, et al. *Hepatology* 2019; 70:1045-55), todos ellos asiáticos, concluyó que un nivel de HBsAg

cuantificado de 100 UI/ml en el momento de la interrupción es útil para predecir la evolución posterior. Las tasas de recaída clínica y de negativización del HBsAg fueron superiores en los pacientes con HBsAg <100 UI/ml Aunque es probable que en un futuro próximo se puedan redefinir mejor estas poblaciones con el uso de nuevos marcadores del VHB, en el momento actual no parece prudente recomendar la interrupción del tratamiento en pacientes con nivel de HBsAg >100 UI/ml, salvo en el seno de estudios como el actual que ayudan a aumentar el conocimiento sobre esta estrategia.

En el tratamiento de la infección crónica por hepatitis B (CHB), la curación funcional se define como la pérdida del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y de un DNA del VHB no cuantificable durante al menos 24 semanas tras un tratamiento de duración finita. Para retirar el tratamiento con análogos de nucleós(t)ido (AN) se necesitan nuevos regímenes que persigan el objetivo de alcanzar la curación funcional de la CHB. En el estudio de fase 2 de la plataforma Piranga (NCT04225715) se evaluaron la eficacia y la seguridad de xalnesiran (un RNA de interferencia) con o sin un inmunomodulador, ruzotolimod (un agonista del TLR7, receptor tipo Toll 7) o interferón α pegilado (peg-IFN- α). Para estudiar la viabilidad de alcanzar la curación funcional tras un tratamiento finito, se aplicaron criterios preespecificados de interrupción y reinicio de los AN y un riguroso plan de monitorización en el periodo de seguimiento de la plataforma Piranga. Este trabajo proporciona información de los casos de interrupción de los AN y de los resultados de eficacia y seguridad.

En resumen 5 participantes lograron y alcanzaron la pérdida de HBsAg y un DNA del VHB <10 UI/mL sin AN hasta la EOS, todos ellos en los brazos de tratamiento que contenían un inmunomodulador. En los 5 participantes, se cumplieron los criterios de interrupción y se suspendieron los AN durante el periodo de seguimiento tras la EOT. A partir de esta experiencia, se propone una evaluación longitudinal de los criterios de interrupción de los AN preespecificados para optimizar la interrupción de la AN en futuros ensayos. De estos 5 participantes, 3 cumplieron la definición de curación funcional (> 24 semanas sin ninguna terapia), y 2 carecían de un seguimiento suficiente para cumplir la definición. Los autores aconsejan la implementación de un periodo de seguimiento adaptativo en futuros ensayos para confirmar los resultados de la curación funcional. La interrupción de los AN después de las terapias basadas en xalnesiran se gestionó de forma segura

con una estrecha monitorización y la aplicación de criterios preespecificados de interrupción y reinicio de la AN.

Mientras no dispongamos de más datos derivados de nuevos estudios los AN sólo pueden interrumpirse en pacientes sin cirrosis, que puedan ser seguidos de cerca con determinaciones de ALT y DNA del VHB al menos durante el primer año tras la interrupción de los AN.

Comunicación 3: Safety, tolerability, and outcomes of sofosbuvir/velpatasvir in treatment of chronic hepatitis c virus during pregnancy: interim results from the STORC study (Abst #983)

Autores: Catherine Chappell, Jasmin Charles, Marcela Smid, Kara Rood, John Cafardi, Tatyana Kushner, Mia Biondi, Jordan Feld, Mark Yudin, Genevieve Eastabrook, Sarah Osmundson, Todd Davie, Meyn Leslie, Cathleen Letterio, Kyung min Kwon, Bruce Kreter, Sharon Hillier.

Objetivos:

La prevalencia del virus de la hepatitis C (VHC) está aumentando entre las embarazadas, pero las tasas de tratamiento posparto son inferiores al 10%. El uso de antivirales de acción directa durante el embarazo podría curar la infección por el VHC en un momento de elevado contacto con el sistema sanitario, reducir la morbilidad materna asociada al VHC y prevenir la transmisión perinatal. Sin embargo, los datos sobre seguridad y eficacia son limitados en esta población. El estudio STORC es un estudio multicéntrico internacional que evalúa la seguridad y eficacia de sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) en mujeres embarazadas.

Métodos:

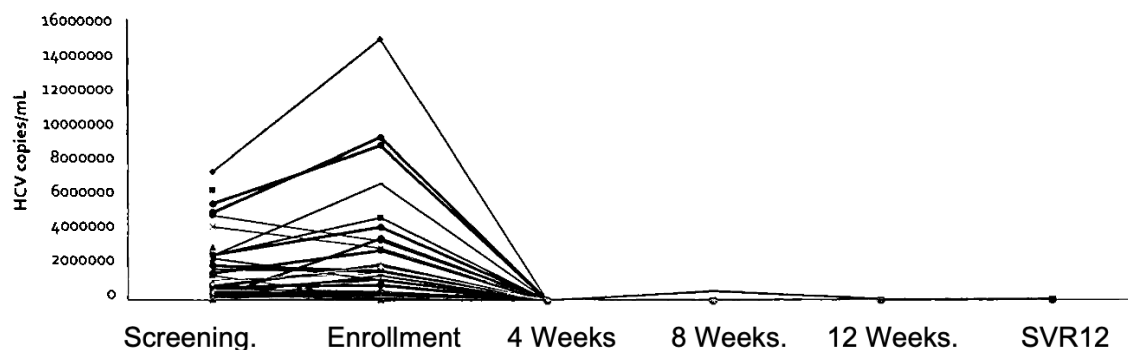
En este estudio de fase 4, abierto y de un solo brazo, se incluyó a embarazadas infectadas por el VHC entre las 20+0- y las 30+0-semanas de gestación y se las trató con un ciclo de 12 semanas de SOF/VEL. Se realizaron pruebas de RNA del VHC en el momento del diagnóstico, inclusión, y a las 4, 8 y 12 semanas después del inicio de SOF/VEL, en el momento del parto y 12 semanas después de la finalización de SOF/VEL (RVS12). Los resultados primarios fueron la edad gestacional al parto y la RVS12. Se realizó un seguimiento de los recién nacidos durante un año.

Resultados:

Entre julio de 2022 y mayo de 2024, se diagnosticaron 51 mujeres embarazadas con VHC y se incluyeron 41. Las participantes incluidas tenían una mediana de edad de 31 años (rango de 18 a 40 años). La mayoría eran blancas (33 mujeres-80%), 8 (15%) se identificaron como de otras razas, incluyendo la raza negra, nativa americana, asiática y multirracial y 6 (11,5%) se identificaron como hispanas. Un participante interrumpió el tratamiento después de una dosis debido a vómitos. La mediana de RNA del VHC fue de 5,81 (rango de 3,23 a 7,18) log copias/mL. Tras el inicio de SOF/VEL, 28/36 (78%) a las 4 semanas, 28/33 (85%)

a las 8 semanas y 27/28 (96%) a las 12 semanas de tratamiento tenían un RNA del VHC indetectable (Figura1). Todas las participantes con RNA del VHC obtenido en el momento del parto (n= 25) y en la visita de RVS12 (n= 27) eran indetectables.

Figura 1. Respuesta viral del VHC a SOF/VEL durante el embarazo



La tasa de retención materna en la visita de RVS12 fue de 27/31 (87%). De las 32 participantes que dieron a luz, la mediana de edad gestacional fue de 38+2 semanas (rango 33+5 a 41+1) y 5 (16%) tuvieron un parto prematuro < 37 semanas de gestación. Un total de 19 (53%) participantes completaron el tratamiento antes del parto. Todos los acontecimientos adversos relacionados con SOF/VEL fueron ≤ grado 2. De los 27 lactantes en los que se analizó el ARN del VHC, todos fueron indetectables a los 2 meses y/o 6 meses de edad. La retención de los lactantes fue de 29/32 (91%), 14/18 (78%) y 5/12 (42%) en las visitas de los 2, 6 y 12 meses.

Conclusión:

Los datos provisionales del estudio STORC proporcionan datos preliminares de seguridad y eficacia en relación con la administración de SOF/VEL después de las 20 semanas de gestación. El reclutamiento para el estudio STORC está en curso.

Comentario:

En las mujeres en edad reproductiva, la prevalencia del VHC sigue aumentando. En algunas partes del mundo la incidencia se duplicó en menos de 10 años, pero la verdadera incidencia mundial es difícil de identificar ya que muchos casos permanecen sin diagnosticar debido a que, en la mayoría de las regiones, no se realiza el cribado universal del VHC en las mujeres embarazadas. El cribado prenatal universal del VHC mejora los resultados de salud en las mujeres con infección por VHC, facilita la identificación de la infección VHC en los recién nacidos en situación de riesgo, y es coste-efectivo. Por lo tanto, se recomienda realizar despistaje universal del VHC en las mujeres embarazadas como parte de la estrategia para la eliminación mundial de esta infección. Por otra parte, la

infección por VHC puede determinar negativamente el embarazo, provocando una mayor incidencia de partos prematuros y de la incidencia de muerte fetal intrauterina, parto prematuro y edad gestacional baja. Se han notificado tasas más elevadas de hemorragias antes y después del parto, diabetes gestacional o rotura prematura de membranas. La infección crónica por el VHC también se ha relacionado con tasas más elevadas de colestasis intrahepática del embarazo.

No existen datos publicados a gran escala sobre la seguridad y eficacia de los antivirales de acción directa (AAD) contra el VHC en mujeres embarazadas y ninguno de ellos está autorizado para su uso durante el embarazo. Un estudio de fase I sobre la seguridad y la respuesta virológica a la combinación de dosis fijas de sofosbuvir y ledipasvir en 9 mujeres embarazadas presentado en el CROI 2019 por la misma autora de esta comunicación, mostró que todas ellas alcanzaron la RVS con una baja incidencia de acontecimientos adversos.

Mientras que los antivirales se utilizan en la infección por el VIH y el VHB para prevenir la transmisión materno infantil, actualmente no existen datos sobre el uso de AAD para prevenir la transmisión materno infantil del VHC. Este trabajo aporta datos sobre la eficacia terapéutica en la mujer embarazada y en la prevención de la transmisión vertical, así como en la seguridad de utilizar la combinación de Sofosbuvir/Velpatasvir durante el embarazo. Se tiene que matizar que el tratamiento con AAD de realizarse, se debe de hacer una vez que el periodo de organogénesis (16 semanas) del embarazo se ha completado, como se diseñó este estudio en el que tratamiento se administró en todas las pacientes a partir de la semana 20 de embarazo.

Por lo tanto, el tratamiento puede considerarse durante el embarazo, pero hasta que las agencias reguladoras lo incluyan en las indicaciones aprobadas, se debería de realizar tras explicar a la paciente los riesgos y beneficios potenciales, así como los datos derivados del estudio actual, que apoyarían el tratamiento de estas mujeres infectada por el VHC.

Comunicación 4: A comparison of sofosbuvir/velpatasvir (S/V) and glecaprevir/pibrentasvir (G/P) for the treatment of HCV infection among HCV-infected people who use drugs (PWUDS). (Abst #1474).

Autores: Shana Yi, Rossitta Yung, Shawn Sharma, Brian Conway.

Objetivos:

Para eliminar la infección por VHC como problema de salud pública para 2030, es necesario desarrollar programas integrales entre las poblaciones clave, como las personas que usan drogas (PUD). Existen dos regímenes muy eficaces para la terapia inicial: S/V administrado como 1 comprimido/día durante 12 semanas; G/P administrado como 3 comprimidos/día durante 8 semanas. Los datos que evalúan la seguridad, la eficacia y los factores que determinan la elección de un régimen sobre otro en una población de PUD son limitados.

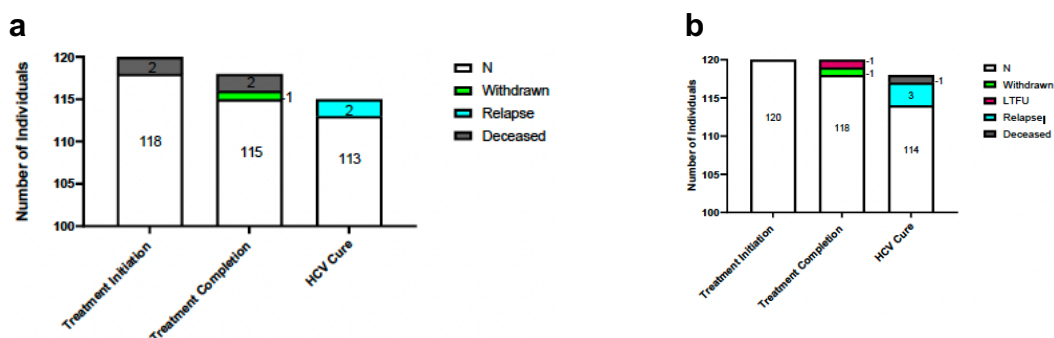
Métodos:

Se detectó la infección por el VHC en PUD en la comunidad y se les ofreció terapia antiviral dentro de un programa multidisciplinar para abordar problemas médicos, sociales, de salud mental y relacionados con la adicción. A todos los participantes (excepto a aquellos con cirrosis descompensada) se les ofreció S/V o G/P por igual, y se respetó su elección de terapia. Se pusieron en marcha programas para mejorar la adherencia, siendo la norma la entrega semanal en el lugar de residencia, con terapia diaria observada disponible cuando fuera clínicamente necesario. También se pusieron en marcha programas de divulgación para abordar las posibles pérdidas de seguimiento. Para este análisis, identificamos a las últimas 120 personas que recibieron S/V o G/P, y los criterios de valoración fueron la seguridad, la eficacia (alcanzar RVS12), la pérdida de seguimiento y la mortalidad.

Resultados:

Entre los 240 sujetos incluidos, la mediana de edad era de 47 años para ambos grupos de tratamiento. Un 37,5% fueron mujeres, un 24% indígenas, un 98,2% referían consumo activo de drogas, un 93,5% de opiáceos/fentanilo y un 68% de vivienda inestable. En total, 119 y 117 pacientes completaron la terapia en S/V y G/P (figuras 1a y 1b.) Abandonaron el tratamiento prematuramente un total de 1 y 3 pacientes en S/V y G/P respectivamente (incluida una muerte relacionada con una sobredosis de opiáceos en cada uno de los casos). Excluyendo a estas personas, se alcanzó la RVS12 en 115/119 (96,6%) y 114/117 (97,4%) sujetos en S/V y G/P, con todos los eventos no-SVR12 debidos a recaída virológica.

Figura 1. Cascada de Cuidados S/V (a) y G/P (b).



Conclusión:

Se evaluaron dos regímenes muy eficaces en un grupo de PUD de barrios marginales. En el análisis por ITTm, el 97% de los participantes se curaron, sin diferencias entre los tratamientos analizados. Nuestros datos respaldan ofertar ambos tipos de tratamiento en el marco de este programa para el tratamiento de las PUD infectadas por el VHC, independientemente del nivel de estabilidad.

Comentario:

En Europa, dos tercios de la carga de VHC se atribuyen al consumo de drogas inyectables. La prevalencia de la infección crónica por VHC entre las PUD que se han inyectado drogas recientemente es de aproximadamente el 40%. En esta población de pacientes el conocimiento de su estado serológico respecto al VHC induce cambios de comportamiento protectores sostenidos, el beneficio potencial para la salud pública al reducir la transmisión mediante el tratamiento de los consumidores de drogas actuales y los beneficios demostrados de la atención y el tratamiento en la reducción de la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el VHC.

Los objetivos del tratamiento del VHC en las PUD son prevenir las complicaciones de la enfermedad crónica hepática y extrahepática asociada al VHC, así como evitar la transmisión del VHC a otras personas. En esta población de pacientes el tratamiento con DAA pangenotípico ha demostrado ser seguro y eficaz.

En muchos casos, la disponibilidad de diferentes opciones terapéuticas individualizadas es importante. Este estudio evalúa dos regímenes muy eficaces en un grupo de PUD residentes en un entorno urbano, con uso frecuente de fentanilo y ausencia de vivienda estable. Aunque no se trataba de un ensayo aleatorizado, cabe señalar que entre los 240 sujetos incluidos en este análisis (120 por brazo de tratamiento), las características demográficas y de enfermedad

basales eran comparables, excepto por un ligero exceso de pacientes con fibrosis más avanzada en el grupo de S/V. El tratamiento administrado en el contexto de un programa de atención multidisciplinar, el 99% de las PUD (236/240) completaron la terapia, ya fuera durante 8 o 12 semanas. Según el análisis por ITTm, el 97% de los participantes estaban curados, sin diferencias entre G/P y S/V. Sólo se observaron 2 muertes relacionadas con sobredosis.

Estos datos apoyan la utilización para el tratamiento de las PUD infectadas por el VHC, tanto de G/P como de S/V en el marco de un programa multidisciplinar como el diseñado por los autores de esta comunicación.

Comunicación 5: BJT-778, anti-HBsAg monoclonal antibody, achieved 100% virologic response in subjects with chronic hepatitis D (CHD): phase 2 study results. (Abst #239).

Autores: Kosh Agarwal, Marta Dobryanska, Alina Jucov, Patrick Kennedy, Edward Gane, Man-Fung Yuen, Grace Wong, Simone Strasser, Jacinta Holmes, Stuart Roberts, Hassan Javanbakht, Nancy Shulman, Jenny Stanton.

Objetivos:

BJT-778 es un anticuerpo monoclonal anti-HBsAg totalmente humano que exhibe una potente actividad antiviral contra el VHB y el VHD in vitro. BJT-778 se está evaluando actualmente en un estudio de fase 1/2, BJT-778-001, para el tratamiento de la hepatitis B crónica y la CHD. Presentamos los resultados de seguridad y eficacia de la Fase 2 en realización, el BJT-778 se administra por vía subcutánea (SC) durante 48 semanas en sujetos con CHD.

Métodos:

Se podrían incluir hasta 20 pacientes por brazo: Brazo 1: BJT-778 300 mg SC una vez a la semana (QW); Brazo 2: BJT-778 600 mg SC QW durante 12 semanas seguidos de Q2W; y Brazo 3: BJT-778 900 mg SC Q2W durante 4 semanas seguidos de Q4W. Los criterios de valoración primarios son la seguridad y la tolerabilidad. Los criterios de valoración de la eficacia incluyen las reducciones absolutas y los cambios con respecto al valor basal (BL) en los niveles de RNA del VHD y de ALT, y la proporción de sujetos que logran (1) una respuesta virológica definida como una reducción $\geq 2 \log_{10}$ UI/mL de ARN del VHD con respecto al BL o por debajo del límite de detección (LLOQ < 10 IU/mL, LLOD < 5 IU/mL “targeted not detected”), (2) la normalización de la ALT (definida como $\leq$ LSN en sujetos con $>$ LSN en el BL), y (3) la respuesta compuesta (definida como la respuesta virológica y la normalización de la ALT). Los pacientes elegibles tenían un RNA del VHD cuantificable, DNA del VHB < 100 UI/ml, y estaban en tratamiento con nucleos(t)idos y presentaban una enfermedad hepática compensada. Se muestran los resultados de tratamiento en los diferentes brazos hasta la semana 44 en brazo 1, 36 semanas en el brazo 2 y 24 semanas en el brazo 3.

Resultados:

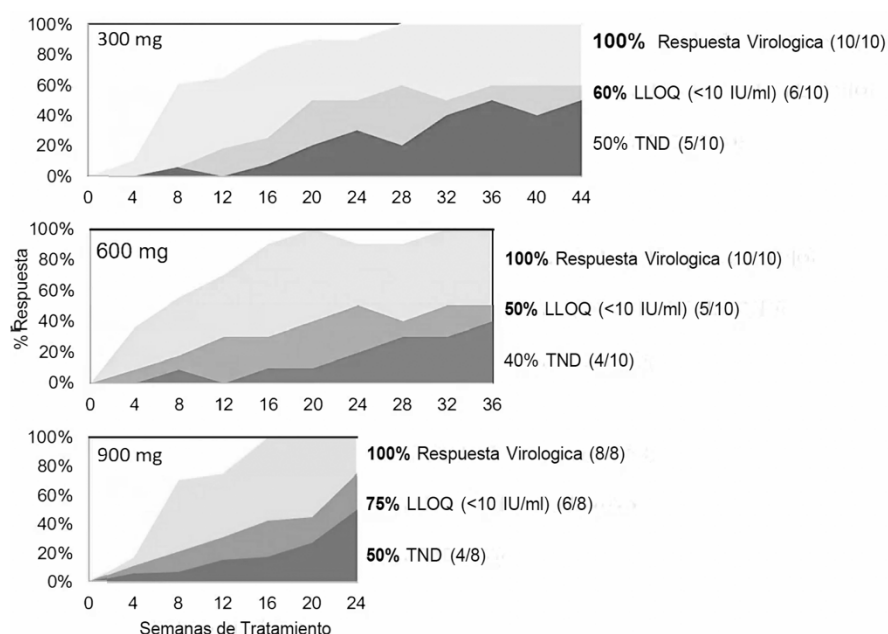
Se incluyeron 47 pacientes (18 brazo 1, 11 brazo 2 y 18 brazo 3), el rango de la mediana de edad fue 42-49 años, hombres 44%-67%, raza blanca 82%-100%, cirrosis 9%-44%, elevación de transaminasas 36%-94%, mediana HBsAg $\log_{10}$

UI/ml 4,0-4,4, mediana de RNA VHD $\log_{10}$ UI/ml 4,8-5,4, el genotipo del VHD fue tipo 1 entre el 91%-100% de los pacientes.

Se alcanzaron tasas combinadas de normalización virológica y normalización de ALT de hasta el 78% con la monoterapia con BJT-778 dosificada cada 1 a 4 semanas en pacientes con infección crónica VHD. El 100% de los pacientes tuvieron respuesta virológica (figura 1). Se observaron descensos del RNA del VHD en todos los pacientes, independientemente de la cifra basal de RNA del VHD o de la presencia de cirrosis, que se acentuaron con el tiempo. Paralelamente la cifra de ALT descendió en los sujetos que presentaban elevación a la inclusión en el estudio. BJT-778 ha sido seguro y bien tolerado en todos los regímenes de dosificación estudiados, sin aparición de efectos adversos (EA) grado ≥ 3 , eventos adversos graves o interrupciones debidas a EA. La dosificación de BJT-778 900 mg cada 4 semanas muestra una eficacia prometedora, en la Semana 24, con 75% de respuesta combinada (normalización de ALT + virológica), 100% de respuesta virológica 75% LLOQ (<10 UI/ml), 50% “target not detected” (TND)

En el brazo 1, todos los sujetos tuvieron una reducción en la cifra basal de ALT, incluido un paciente con ALT normal en BL. En todos los brazos de tratamiento, BJT-778 a dosis ≤ 900 mg ha sido segura y bien tolerada, sin eventos adversos graves o de grado 3/4 reportados, y sin interrupciones del tratamiento debido a eventos adversos.

Figura 1. Respuesta virológica del 100% en todos los grupos de dosis. Tasas crecientes de RNA del VHD <10 UI/mL incluyendo indetectable



Conclusión:

La monoterapia con BJT-778 ≤ 900 mg ha sido segura y bien tolerada. BJT-778 300 mg QW alcanzó una respuesta virológica del 100 % y una disminución en la ALT en todos los sujetos con CHD, con una respuesta combinada del >75 %. Estos resultados prometedores justifican un mayor desarrollo de BJT-778 para la infección crónica por el VHD.

Comentario:

La hepatitis crónica Delta (CHD) es un importante desafío sanitario mundial, afecta a más de 12 millones de personas en todo el mundo. Es la forma más grave de hepatitis vírica y la mayoría de los pacientes desarrollan cirrosis en un plazo de 5 a 10 años. Por lo tanto, son necesarias, nuevas terapias para prevenir la progresión de la enfermedad en estas personas. El VHD es un virus defectivo que necesita del VHB para replicarse y propagarse utilizando el HBsAg como proteína de envoltura.

BJT-778 es un anticuerpo monoclonal IgG1 anti-HBsAg totalmente humano de alta afinidad (pM) con actividad pan-genotípica, actualmente en desarrollo clínico para la hepatitis crónica B y D. Se dirige al dominio antigénico del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) eliminando el VHD de la sangre lo que impide que el VHD infecte nuevos hepatocitos al unirse al HBsAg. La adición del BJT-778 al HBsAg da lugar a la formación de inmunocomplejos, lo que facilita una mayor captación del HBsAg mediada por el receptor Fc por parte de los monocitos y las células dendríticas. Por una parte, protegería a las células no infectadas, al neutralizar partículas infecciosas del VHB y VHD, BJT-778 se une al antígeno de superficie para impedir que las partículas víricas penetren en el hepatocito. Además, mejora la actividad antivírica, elimina las partículas contenidas en el antígeno de superficie de la hepatitis B, se une y elimina las partículas subvirales tolerantes y viriones, lo facilita la internalización y presentación del antígeno viral para favorecer la activación de células T antígeno-específicas y la inmunidad antiviral.

Los resultados de este estudio preliminar son muy esperanzadores y podrían abrir la puerta a una medicación administrada por vía subcutánea con duración finita y que alcanza elevadas tasas de respuesta virológica y combinada, su eficacia en este ensayo clínico realizado en un número muy reducido de pacientes en los que se consiguió que el 50% de los pacientes con solo 24 semanas de tratamiento en la dosis de 900 mg logren un RNA del VHD indetectable, con una excelencia

tolerancia y perfil de seguridad.

Como los autores comentan es necesario que estos resultados se confirmen en nuevos estudios controlados y aleatorizados, con un seguimiento posterior a la suspensión del tratamiento con este anticuerpo para confirmar los resultados actuales.