

Resumen del Congreso de la EASL 2024

Milán 5-8 de junio de 2024

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

Autor: Dr. Ignacio de los Santos Gil

Servicio de Medicina Interna-Infecciosas

CIBERINFEC. Instituto de Salud Carlos III

Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

Comunicación 1: GS-002. **48-WEEK OFF-THERAPY EFFICACY AND SAFETY OF BULEVIRTIDE IN COMBINATION WITH PEGYLATED INTERFERON ALFA-2A IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS DELTA: FINAL RESULTS FROM THE PHASE 2B, OPEN LABEL, RANDOMISED, MULTICENTRE STUDY MYR204.** Tarik Asselah¹, Vladimir Chulanov², Pietro Lampertico^{3,4}, Heiner Wedemeyer⁵, Adrian Streinu-Cercel^{6,7}, Victor Pantea⁸, Stefan Lazar⁹, George Sebastian Gherlan^{7,9}, Pavel Bogomolov¹⁰, Tatyana Stepanova¹¹, Viacheslav Morozov¹², Vladimir Syutkin¹³, Olga Sagalova¹⁴, Dmitry Manuilov¹⁵, Renee-Claude Mercier¹⁵, Lei Ye¹⁵, Grace M. Chee¹⁵, Ben L. Da¹⁵, Audrey H. Lau¹⁵, Anu Osinusi¹⁵, Marc Bourliere¹⁶, Vlad Ratziu¹⁷, Stanislas Pol¹⁸, Marie-Noëlle Hilleret¹⁹, Fabien Zoulim²⁰. ¹Hôpital Beaujon APHP, Université de Paris-Cité, INSERM UMR1149, Clichy, France; ²Sechenov University, Moscow, Russian Federation; ³Division of Gastroenterology and Hepatology, Foundation IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy; ⁴Department of Pathophysiology and Transplantation, CRC "A. M. and A. Migliavacca" Center for Liver Disease, University of Milan, Milan, Italy; ⁵Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Germany; ⁶Matei Bals National Institute of Infectious Diseases, Bucharest, Romania; ⁷"Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania; ⁸Infectious Clinical Hospital "T. Ciorba", Chisinau, Moldova; ⁹Dr. Victor Babes Foundation, Bucharest, Romania; ¹⁰M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation; ¹¹LLC Clinic of Modern Medicine, Moscow, Russian Federation; ¹²LLC Medical Company "Hepatolog", Samara, Russian Federation; ¹³Institute of Emergency Medicine n.a. NV Sklifosovsky, Moscow, Russian Federation;

14South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation;
15Gilead Sciences, Inc., Foster City, United States; 16Hôpital Saint Joseph,
Marseille, France; 17CH Pitié-Salpêtrière, Paris, France; 18Hôpital Cochin, Paris,
France; 19Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes, Grenoble, France;
20Hospital Croix Rousse, Lyon, France Email: renee-
claud.mercier@gilead.com

Antecedentes y objetivos: Bulevirtide (BLV) es el primer inhibidor de la entrada del VHD aprobado en la Unión Europea para el tratamiento de la hepatitis crónica delta (HCD). Este estudio de fase 2b (MYR204; NCT03852433) evaluó la seguridad y eficacia de BLV (2 mg y 10 mg) con o sin interferón alfa-2a pegilado (PegIFN) en pacientes con HCD compensada. Se presentan los resultados finales de las 48 semanas (W) después del final del tratamiento (EOT).

Método: Ciento setenta y cuatro pacientes con HCD fueron aleatorizados (1:2:2:2) y estratificados según la ausencia o presencia de cirrosis compensada para recibir: (A) PegIFN por 48W, (B) BLV 2 mg + PegIFN, (C) BLV 10 mg + PegIFN durante 48 W, seguido de 48 W de monoterapia con BLV 2 mg o 10 mg, respectivamente; o (D) BLV 10 mg durante 96W. Todos los pacientes fueron seguidos hasta 48 semanas después del EOT (FU-48). El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes que consiguió ARN-VHD indetectable en la semana 24 posterior a EOT (FU-24) con comparación predefinida entre ramas C y D. Se definió respuesta combinada como ARN-VHD indetectable y normalización de la ALT; otros objetivos finales fueron la normalización de ALT, el cambio en la rigidez hepática por elastografía de transición (LS) y pérdida del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg).

Resultados: Las características iniciales fueron similares entre las ramas e incluyeron: edad mediana (DE) de 41 (8,7) años, 71% hombres y 87% blancos. En general, el 34 % tenía cirrosis compensada con una mediana (DE) LS de 13,1 (7,7) kPa, ARN-VHD de 5,3 (1,2) log₁₀ UI/ml y ALT de 114 (94,8) U/L. El 48% recibía terapia con análogos de núcleos(t)idos y el 48% habían recibido previamente interferón.

En FU-48, se alcanzó ARN-VHD indetectable en el 25% (6/24) del brazo A, 26% (13/50) del grupo B, 46% (23/50) del grupo C y 12% (6/50) del grupo D (brazo C vs D, $p=0,0003$) en comparación con FU-24 donde se alcanzó ARN-VHD indetectable en el 17% (4/24) del brazo A, el 32% (16/50) del brazo B, 46% (23/50) del grupo C y 12% (6/50) del grupo D (grupo C vs D, $p=0,0003$; brazos C vs A, $p=0,0197$; brazos B vs D, $p=0,0283$). En FU-48, la normalización de ALT y el criterio de valoración compuesto fueron del 42 % y el 25 % en el brazo A; 38%, 22% en el brazo B; 46%, 40% en el brazo C; y 22%, 8% en el brazo D (brazo C vs D, $p<0,05$), respectivamente. En los brazos tratados con BLV, en FU-48, la LS mejoró en comparación con el valor inicial (grupo A -0,3, brazo B -2,4, brazo C -2,5, brazo D -0,8). La pérdida de HBsAg en FU-48 sólo se observó en los brazos de tratamiento de BLV (brazo A 0%, brazo B 10% [5/50], brazo C 4% [2/50], brazo D 2% [1/50]). En general, BLV fue bien tolerado, solo un participante interrumpió el BLV debido a un evento adverso relacionado con el fármaco, y tres participantes experimentaron efectos adversos graves relacionados.

Conclusión: La terapia combinada de BLV 10 mg con PegIFN demostró las tasas más altas de ARN-VHD indetectable en el EOT y FU-24, que se mantuvo en la FU-48, proporcionando una opción de tratamiento finito viable para pacientes con hepatopatía compensada.

Comentario: Ya está aprobada la dosis de Bulevirtida de 2 mg para el tratamiento de la hepatitis crónica por virus delta con la que en los ensayos clínicos en monoterapia se produjo una respuesta virológica, definida como un nivel indetectable de ARN del VHD, en sólo el 12% y el 20% de los pacientes tratados que recibieron 48 y 96 semanas de tratamiento, respectivamente. Además, la incidencia de recaída virológica es alta después de la interrupción del tratamiento, lo que sugiere que puede ser necesario a largo plazo. Sin embargo, el perfil de seguridad aceptable de bulevirtida permite considerar la terapia combinada con interferón, con el objetivo de mejorar las respuestas, tanto durante como después del tratamiento. Esta fue la premisa de este ensayo, que examinaron dosis más altas (10 mg) de bulevirtida, así como bulevirtida (en dosis de 2 mg y 10 mg) combinada con interferón pegilado alfa-2a como terapia finita, una de las características de este estudio.

La terapia finita de 96 semanas condujo a un nivel indetectable de ARN del VHD a las 48 semanas después del final del tratamiento en el 26% de los pacientes que recibieron 2 mg de bulevirtida más peginterferón alfa- 2a y en el 46% de los que recibieron 10 mg de bulevirtida más peginterferón alfa-2a, pero no tuvo poder estadístico suficiente para comparar. El beneficio del peginterferón cuando se combina con bulevirtida parece ser lograr una mayor respuesta durante el tratamiento y no tanto reducir la incidencia de recaída virológica. La pérdida de HBsAg fue muy poco frecuente, pero fue numéricamente mayor en los grupos que recibieron peginterferón alfa-2a en combinación con bulevirtida que en el grupo de monoterapia con bulevirtida.

De cara al futuro, es probable que se adopten más enfoques de terapia combinada, pero sería deseable el uso de fármacos inmunomoduladores

distintos del peginterferón. En última instancia, se necesitará una terapia que tenga un perfil de seguridad aceptable y que sea fácil de administrar para garantizar que las terapias contra el VHD puedan aplicarse ampliamente para lograr una cura para las personas con infección por el VHD.

Comunicación 2: OS-120. **BULEVIRTIDE MONOTHERAPY PREVENTS LIVER DECOMPENSATION AND REDUCES MORTALITY IN PATIENTS WITH HDV-RELATED CIRRHOSIS: A CASE CONTROL STUDY WITH PROPENSITY SCORE WEIGHTED ANALYSIS.** Elisabetta Degasperi¹, Annalisa De Silvestri², Maria Paola Anolli¹, Dana Sambarino¹, Marta Borghi¹, Riccardo Perbellini¹, Floriana Facchetti¹, Roberta Soffredini¹, Sara Monico¹, Victor de Lédighen³, Sophie Metivier⁴, Mathias Jachs⁵, Thomas Reiberger⁵, Giampiero D'Offizi⁶, Christopher Dietz-Fricke⁷, George Papatheodoridis⁸, Maurizia Brunetto⁹, Gabriella Verucchi¹⁰, Alessia Ciano¹¹, Fabien Zoulim¹², Alessandra Mangia¹³, Marie-Noëlle Hilleret¹⁴, Teresa Santantonio¹⁵, Nicola Coppola¹⁶, Adriano Pellicelli¹⁷, Bruno Roche¹⁸, Xavier Causse¹⁹, Louis Dalteroche²⁰, Jérôme Dumortier²¹, Nathalie Ganne-Carrié²², Frederic Heluwaert²³, Isabelle Ollivier-Hourmand²⁴, Alessandro Loglio²⁵, Alessandro Federico²⁶, Francesca Pileri²⁷, Monia Maracci²⁸, Matteo Tonnini²⁹, Jean-Pierre Arpurt³⁰, Karl Barange³¹, Eric Billaud³², Stanislas Pol³³, Anne Gervais³⁴, Anne Minello Franza³⁵, Isabelle Rosa³⁶, Massimo Puoti³⁷, Pietro Lampertico^{1,38}. ¹Division of Gastroenterology and Hepatology, Foundation IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy; ²Clinical Epidemiology and Biometry Unit, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy; ³Hepatology Department, Haut Lévêque Hospital, Bordeaux, France; ⁴Hepatology Unit, CHU Rangueil, Toulouse, France; ⁵Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ⁶Division of Infectious Diseases-Hepatology, Department of Transplantation and General Surgery, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani" IRCCS, Rome, Italy; ⁷Department of Gastroenterology, Hepatology Infectious

Diseases and Endocrinology at Hannover Medical School, Hannover, Germany;

8Department of Gastroenterology, General Hospital of Athens “Laiko”, Medical School of National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece;

9Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa and Hepatology Unit, University Hospital of Pisa, Pisa, Italy; 10Department of Medical and Surgical Sciences, Unit of Infectious Diseases, “Alma Mater Studiorum” University of Bologna, S. Orsola Malpighi Hospital, Bologna, Italy; 11Department of Medical Sciences, University of Turin, Gastroenterology Division of Città della Salute e della Scienza of Turin, University Hospital, Turin, Italy; 12Hepatology Department, Université Claude Bernard Lyon 1, Hospices Civils de Lyon, INSERM Unit 1052-CRCL, Lyon, France; 13Liver Unit, Fondazione IRCCS “Casa Sollievo della Sofferenza”, San Giovanni Rotondo, Italy; 14Service d’hépatogastro-entérologie, CHU Grenoble-Alpes, Grenoble, France; 15Department of Medical and Surgical Sciences, Infectious Diseases Unit, University of Foggia, Foggia, Italy; 16Department of Mental Health and Public Medicine-Infectious Diseases Unit, University of Campania Luigi Vanvitelli, Naples, Italy; 1717 Liver Unit, San Camillo Hospital, Department of Transplantation and General Surgery, Rome, Italy; 1818 Hepato-Biliary Center, AP-HP Hôpital Universitaire Paul Brousse, Paris Saclay University, Research INSERM-Paris Saclay Unit 1193, Villejuif, France; 19Hôpital de la Source Orleans, Orleans, France; 20Service d’Hépatogastro-entérologie CHU de Tours, Tours, France; 21Department of Digestive Diseases, Hospices Civils de Lyon, Edouard Herriot hospital, France, Claude Bernard Lyon 1 University, Lyon, France; 22AP-HP, Avicenne Hospital, Hepatology Department, F-93000, Bobigny, France; 23Centre Hospitalier Annecy Genevois, Annecy, France; 24Department of Hepatogastroenterology, CHU de

Caen Normandie, Caen, France; 25Gastroenterology, Hepatology and Transplantation Division, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy; 26Division of Hepatogastroenterology, Department of Precision Medicine, Università della Campania “Luigi Vanvitelli”, Naples, Italy; 27Division of Internal Medicine and Center for Hemochromatosis, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy; 28Institute of Infectious Diseases and Public Health, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italy; 29Division of Internal Medicine, Hepatobiliary and Immunoallergic Diseases,IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna, Bologna, Italy; 30Department of Gastroenterology, CH d’Avignon, Avignon, Italy; 31Department of Gastroenterology, Toulouse University Hospital, Toulouse, France; 32Université de Nantes, INSERM UIC 1413, Department of Infectious Diseases, CHU Hôtel Dieu, Nantes, France; 33Université Paris Cité; Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Hôpital Cochin, Hepatology/Addictology department, Paris, France; 34Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Hôpital Bichat Claude Bernard, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Paris, France; 35CHU Dijon, Service d’Hépatogastroentérologie et oncologie digestive, Inserm EPICAD LNC-UMR1231, Université de Bourgogne-Franche Comté, Dijon, France; 36Service d’hépatogastroentérologie, Centre Hospitalier Intercommunal, Créteil, France; 37School of Medicine and Surgery University of Milano Bicocca, Milan, Italy; 38CRC “A. M. and A. Migliavacca” Center for Liver Disease, Department of Pathophysiology and Transplantation, University of Milan, Milan, Italy. Email: pietro.lampertico@unimi.it

Antecedentes y objetivos: la monoterapia con bulevirtida (BLV) produce tasas elevadas de respuesta virológica y bioquímica en la hepatitis Delta (VHD) en

pacientes cirróticos; sin embargo, los beneficios clínicos sobre los resultados llamados “duros” permanecen desconocidos.

Método: los pacientes con cirrosis relacionada con el VHD tratados con BLV en monoterapia en un estudio europeo multicéntrico retrospectivo (SAVE D) se compararon con pacientes cirróticos VHD no tratados incluidos en un estudio de cohortes previo (Romeo, Gastroenterology 2009). Se compararon los eventos relacionados con la enfermedad hepática (LRE): carcinoma hepatocelular, descompensación, y la mortalidad general mediante “ponderación de tratamiento de probabilidad inversa” (IPTW).

Resultados: La cohorte tratada con BLV incluyó 176 pacientes (mediana seguimiento: 15 [2–46] meses); al inicio de BLV, la edad media fue de 50 años (19-82) años, 59% hombres, ALT 77 (23–1, 074) U/L, albúmina 3,9 (2,8–4,9) g/dL, 100 % puntuación CPT A, 55 % con varices. Se incluyeron en la cohorte no tratada 140 pacientes (mediana de seguimiento: 91 [3–359] meses): al inicio del estudio la mediana de edad fue 40 (18-66) años, 78% hombres, ALT 102 (11-3, 054) U/L, albúmina 4,0 (2,0–5,2) g/dL, 94 % puntuación CPT A, 46 % con varices. La probabilidad acumulada de LRE a los 2 años fue del 6,9 % (IC del 95 %: 3–11 %) en la cohorte tratada con BLV versus 15,7% (IC del 95%: 9-22%) en la cohorte no tratada ($p = 0,02$): 4,9% vs. 6,7% para CHC de novo ($p = 0,45$) y 2,0% vs 9,1% para descompensación ($p = 0,01$), respectivamente. Igualmente, a los 2 años de seguimiento, la probabilidad de mortalidad general fue del 1,2% (IC del 95%: 0,3-3%) frente al 3% (IC del 95%: IC 0,5–6%) en pacientes tratados con BLV versus no tratados ($p = 0,13$). Por el análisis ajustado por factores de confusión, la cohorte tratada con BLV tuvo una disminución significativa de LRE de todo tipo (HR 0,38; IC 95% 0,24–0,60, $p < 0,0001$), descompensación (HR

0,15; IC95% 0,06-0,36, $p < 0,0001$) y mortalidad (HR 0,27; IC 95% 0,08–0,93, $p = 0,04$) en comparación con los pacientes no tratados. Por el contrario, el riesgo de CHC fue similar (HR 0,76; IC 95% 0,42-1,40, $p = 0,38$).

Conclusión: En comparación con un grupo de control emparejado no tratado, en el grupo de 2 años de tratamiento con BLV en monoterapia se redujo significativamente el riesgo de descompensación y mortalidad, pero no el de carcinoma hepatocelular en pacientes VHD con cirrosis compensada.

Comentarios: en este estudio, realizado mediante el método estadístico de “ponderación de tratamiento de probabilidad inversa” (IPTW), método que se usa para ajustar por valores de confusión en estudios observacionales, se compararon dos cohortes de pacientes con cirrosis compensada por VHD, una no tratada y otra tratada con BLV, para ver la probabilidad de aparición de eventos relacionado con el hígado y mortalidad, a lo largo del seguimiento. Hubo diferencias significativas en cuanto a eventos y mortalidad, a favor de los tratados con BLV, y no se encontraron en cuanto a la presencia de carcinoma hepatocelular (CHC). No se sabe si esto puede ser así a largo plazo, pero preocupa que no haya descenso del número de CHC, objetivo importante del tratamiento. Probablemente esto puede estar influenciado por las diferencias en las cohortes en cuanto a la edad, número de años con la enfermedad o presencia de respuesta viral, aunque llegan a más del 70% de respuesta combinada en el grupo tratado (sin datos de respuesta sostenida), así como por el número de eventos previos relacionado con el hígado, que fue mayor en los no tratados. Como comentan en la discusión de la comunicación oral, estas son importantes limitaciones, a las que se añaden que la cohorte no tratada se acumuló a lo largo

de 28 años. En cualquier caso, habrá que esperar a los estudios longitudinales para ver el descenso de eventos, pero parece que pueden ser una buena noticia.

Comunicación 3: THU-379. **ARTIFICIAL INTELLIGENCE MODEL FOR PREDICTING LIVER-RELATED EVENTS IN NON-CIRRHOTIC PATIENTS AFTER SUCCESSFUL TREATMENT BY DIRECT-ACTING ANTIVIRALS FOR CHRONIC HEPATITIS C.** Huapeng Lin^{1,2}, Jimmy Che-To Lai², Hye Won Lee³, Terry Cheuk-Fung Yip², Sang Hoon Ahn³, Grace Lai-Hung Wong², Xiangjun Meng¹, Vincent Wai-Sun Wong², Victor de Lédighen⁴, Seung Up Kim³. ¹Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China; ²The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, Hong Kong; ³Yonsei University, Seoul, Korea, Rep. of South; ⁴Bordeaux University, Bordeaux, France. Email: linhuapeng5@163.com

Antecedentes y objetivos: las directrices actuales recomiendan la ecografía de cribado cada 6 meses después de la respuesta virológica sostenida (RVS) en pacientes con cirrosis relacionada con la hepatitis C (VHC). Y por lo general, no se suelen identificar ni explorar a los pacientes no cirróticos que tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedades o eventos relacionados con el hígado (LRE), y que podrían beneficiarse de los programas de vigilancia tras la erradicación del VHC. El objetivo de este trabajo fue desarrollar y validar un modelo basado en aprendizaje automático (*machine learning*) para predecir LRE y estratificar el riesgo en pacientes con VHC no cirróticos después de la RVS.

Método: el modelo de *Random Survival Forest* se acondicionó para conseguir la predicción de LRE en 913 pacientes con VHC no cirróticos después de la RVS en Corea y posteriormente se validó en una cohorte combinada de otros países que incluyó Hong Kong y Francia (N = 1264, medición de rigidez hepática [LSM] <15 kPa y sin cirrosis diagnosticada por biopsia). El rendimiento del modelo se evaluó mediante el índice C de Harrell y las curvas ROC tiempo-dependientes.

Resultados: Desarrollaron el *AI-Safe score* combinando LSM, edad, sexo y seis resultados de bioquímica. La incidencia de LRE y carcinoma hepatocelular (CHC) en la cohorte de validación fue de 4,6 y 3,1 por 1000 pacientes-año, respectivamente. El índice C del score *AI-Safe* en la cohorte de validación fue de 0,86 (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0,82–0,90). El área bajo la curva ROC del score *AI-Safe* para LRE en 3 y 5 años fue 0,88 (IC 95% 0,84-0,92) y 0,79 (IC 95% 0,71-0,87) respectivamente. El índice C del score *AI-Safe* para CHC en la cohorte de validación fue 0,87 (IC 95 % 0,81-0,92). Los AUROC para 3 y 5 años para CHC en la cohorte de validación fue 0,88 (IC 95%: 0,84-0,93) y 0,82 (IC 95%: 0,75-0,90). El score *AI-Safe* tuvo un rendimiento consistentemente bueno en pacientes con LSM <10 u 8 kPa para predecir LRE y también CHC. El rendimiento del score *AI-Safe* fue significativamente mejor que FIB-4, APRI y un método basado en modelo de regresión de Cox para la predicción de LRE.

Comparando los scores existentes de CHC para pacientes VHC con RVS, se observó un mejor rendimiento para el score *AI-Safe* en la predicción de este evento. Usando el punto de corte de 0,08, los LRE a 5 años llegaron al 6,2% en el grupo de alto riesgo, mientras que fue sólo del 0,6% en el grupo de bajo riesgo. La tasa de CHC a 5 años fue del 3,5% en el grupo de alto riesgo y el 0,2% en el grupo de bajo riesgo.

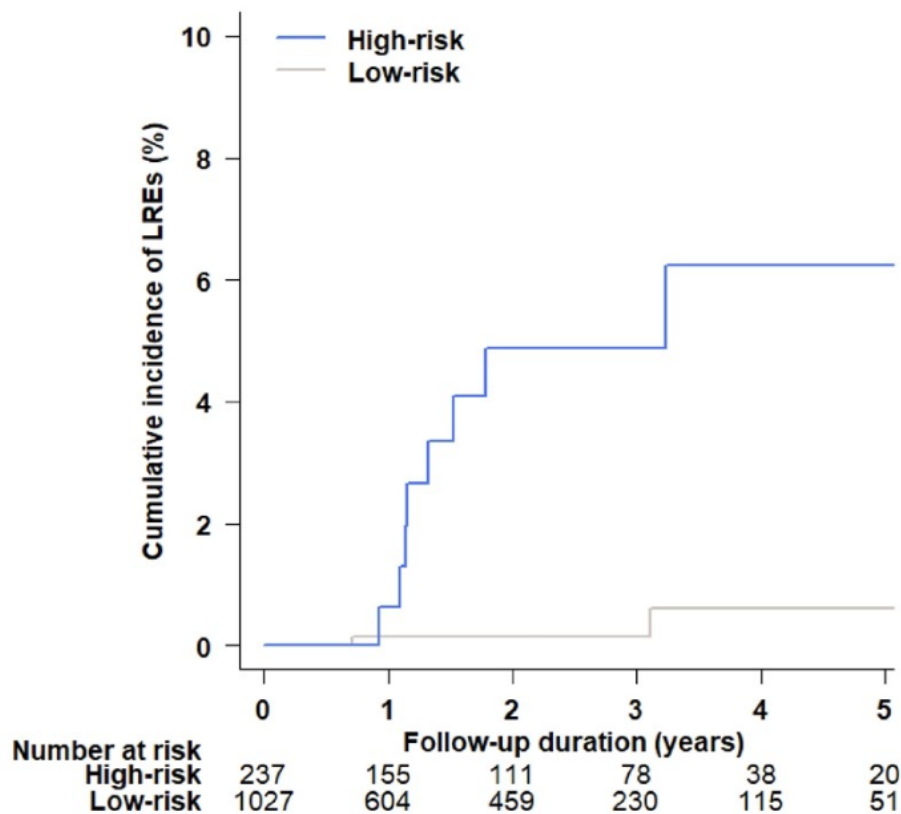


Figure. LRE risk stratification by AI-Safe score on external validation cohort. LREs, liver-related events.

Conclusión: el score *AI-Safe*, basado en el aprendizaje automático, es una herramienta útil para identificar en pacientes no cirróticos cuales son los que tienen mayor riesgo de desarrollar LRE.

Comentarios: la predicción de eventos relacionados con el hígado, y sobre todo la aparición de CHC tras la RVS de la hepatitis C en pacientes con fibrosis avanzada (F3) es una tarea pendiente que nos obliga a realizar despistaje con ecografía abdominal semestral en pacientes que por otro lado no presentan ninguna complicación, pero que a largo plazo se ha demostrado que tienen más riesgo de CHC y por tanto deben seguir siendo controlados. No hay actualmente ninguna herramienta que nos informe de que pacientes son los que van a tener eventos, y parece que la Inteligencia Artificial ha irrumpido aquí, como en otras

áreas, para ayudarnos en esta tarea. Habrá que ver si este score está disponible en poco tiempo y de manera gratuita para poder validarlo en vida real y evitar hacer ecografías a pacientes con menos riesgo.

Comunicación 4: WED-420. **EVALUATION OF MOLNUPIRAVIR AS AN ANTIVIRAL AGAINST HEPATITIS E VIRUS INFECTION.** Siddharth Sridhar¹, Shusheng Wu¹, Jianwen Situ², Estie Hon-Kiu Shun², Nicholas Foo-Siong Chew². ¹Department of Microbiology, School of Clinical Medicine, LKS Faculty of Medicine, The University of Hong Kong, Hong Kong, Hong Kong; ²Department of Microbiology, School of Clinical Medicine, LKS Faculty of Medicine, The University of Hong Kong, Hong Kong, Hong Kong Email: sid8998@hku.hk

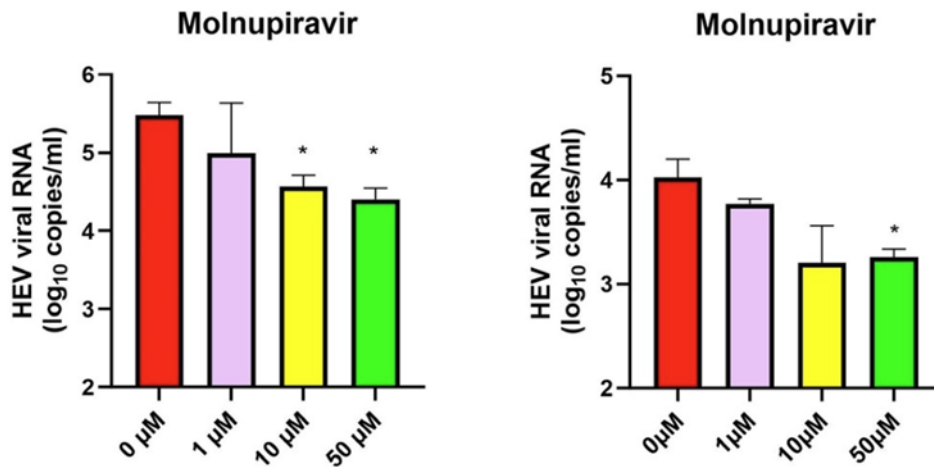
Antecedentes y objetivos: El virus de la hepatitis E (VHE) es una causa importante de hepatitis crónica en personas inmunodeprimidas. Hay pocas opciones de tratamiento eficaces para pacientes con hepatitis E crónica que son intolerantes o no respondedores a la ribavirina. Se requiere investigar para identificar nuevas opciones de tratamiento e incluso reutilización de medicamentos. Molnupiravir es un antiviral de amplio espectro, profármaco de un análogo (N-hidroxicitidina) de nucleósido que induce mutagénesis letal en poblaciones virales. Este medicamento ha sido recientemente autorizado a nivel mundial para tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Este estudio tuvo como objetivo evaluar la actividad de molnupiravir contra el VHE.

Método: se evaluaron diferentes concentraciones de molnupiravir para evaluar citotoxicidad in vitro y eficacia antiviral en clones de ADNc (pSK-HEV-2) y aislados de VHE derivados de pacientes, en células Huh7 y PLC/PRF/5 respectivamente. Las ratas se inmunodeprimieron con una combinación de prednisolona, tacrolimus y micofenolato mofetilo administrado por sonda oral. Estos fármacos se utilizan como inmunosupresores en receptores de trasplantes de órganos y está probado que prolongan la infección por VHE en ratas (Sridhar

S et al, JHEP Reports, 2022). Se infectaron las ratas inmunodeprimidas con VHE durante una semana y luego se trataron con molnupiravir (en dosis de 250 mg/kg/día o 400 mg/kg/día), ribavirina 50 mg/kg/día, o se dejaron sin tratamiento. La eficacia antiviral se evaluó mediante la eliminación del VHE en suero, heces y tejido hepático y se comparó con ratas control y las tratadas con ribavirina durante 28 días. También se evaluó la histología e inmunohistoquímica en el hígado.

Resultados: Molnupiravir demostró baja citotoxicidad y reducción dosis-dependiente de la carga de ARN sobrenadante tanto en los clones de ADNc como en el modelo de cultivos celulares del VHE salvaje. En el modelo animal, los no tratados presentaron infección prolongada por VHE hasta el fin del experimento. La dosis más alta de molnupiravir (400 mg/kg/día) redujo rápidamente la eliminación viral en suero y heces en comparación con otros grupos de tratamiento. La mayoría de las ratas tratadas con 400 mg/kg/día eliminaron la infección en ambos compartimentos en la semana 4 de tratamiento. En el tejido hepático se demostró una mejoría en la histología y disminución de la tinción inmunohistoquímica en el grupo de molnupiravir, junto con cargas virales más bajas al final del tratamiento.

Figure 1: Reduction in supernatant HEV viral RNA loads in molnupiravir treated Huh7 hepatoma cells transfected with pSK-HEV-2 derived transcripts (left) and PLC/PRF/5 cells infected with patient-derived HEV strain (right). Mean viral loads at each concentration was compared to the 0 μ M group using Student's t test. * indicates statistically significant difference.



Conclusión: Molnupiravir, un antiviral autorizado para COVID-19, demuestra ser prometedor contra el VHE en modelos in vivo e in vitro. Es preciso un trabajo adicional para trasladar esta eficacia de molnupiravir en una solución clínica para la hepatitis E crónica refractaria a ribavirina en personas inmunodeprimidas.

Comentarios: En 2013 comenzó el descubrimiento y desarrollo temprano de molnupiravir, con el objetivo de encontrar un fármaco antiviral oral para el tratamiento de la encefalitis equina venezolana (VEEV). La N4-hidroxicitidina era un precursor de molnupiravir con actividad contra Chikungunya y VEEV, pero se metabolizaba en las células intestinales de primates no humanos poco tiempo después de la administración oral, por lo que se desarrolló un profármaco que evitaba este paso. Posteriormente se hizo un ensayo clínico en SARS-CoV-2 que condujo a su autorización en esta enfermedad. Pero su espectro de acción antiviral es muy amplio: virus de la diarrea viral bovina (BVDV), virus de la hepatitis C (VHC), virus del Ébola (EBOV), virus de Marburg, virus chikungunya (CHIKV), encefalitis equina venezolana (VEEV), virus de la gripe y virus

respiratorio sincitial (VRS). También inhibe el a-CoV humano, HCoV-NL63 y b-CoV SARS-CoV y MERS-CoV.

En cuanto al tratamiento de la hepatitis crónica por virus E en pacientes inmunodeprimidos, el único fármaco que ha demostrado eficacia hasta el momento ha sido la ribavirina aunque no en ensayos controlados aleatorizados, solo en series de casos clínicos, durante un tiempo de 12 semanas. No existe ninguna terapia antiviral alternativa establecida con evidencia de eficacia en este contexto. Las terapias que se han considerado para el tratamiento en caso de fracaso con ribavirina incluyen interferón alfa pegilado y sofosbuvir. Sin embargo, el interferón tiene un efecto inmunoestimulador que puede aumentar el riesgo de rechazo agudo en todos los entornos de trasplante de órganos. Sofosbuvir controló el VHE en un modelo de cultivo celular, pero, a diferencia de las observaciones in vitro, un paciente coinfectado por VHE/virus de la hepatitis C que recibió tratamiento con un ciclo de 12 semanas de sofosbuvir y daclatasvir no logró eliminar el ARN del VHE. Por lo tanto, hace falta un tratamiento para la hepatitis E en estas situaciones.

En este estudio se prueba molnupiravir in vitro y en ratas, demostrando eliminación de la infección en la semana 4 de tratamiento, y mejoría en la histología del tejido hepático, junto con cargas virales más bajas al final del tratamiento. Pero puede ser que solo suceda en esta situación y a medida que vayan pasando las fases de estudio, se compruebe que no es útil, como pasó con sofosbuvir. El tiempo dirá si podrá utilizarse o no en la hepatitis E.

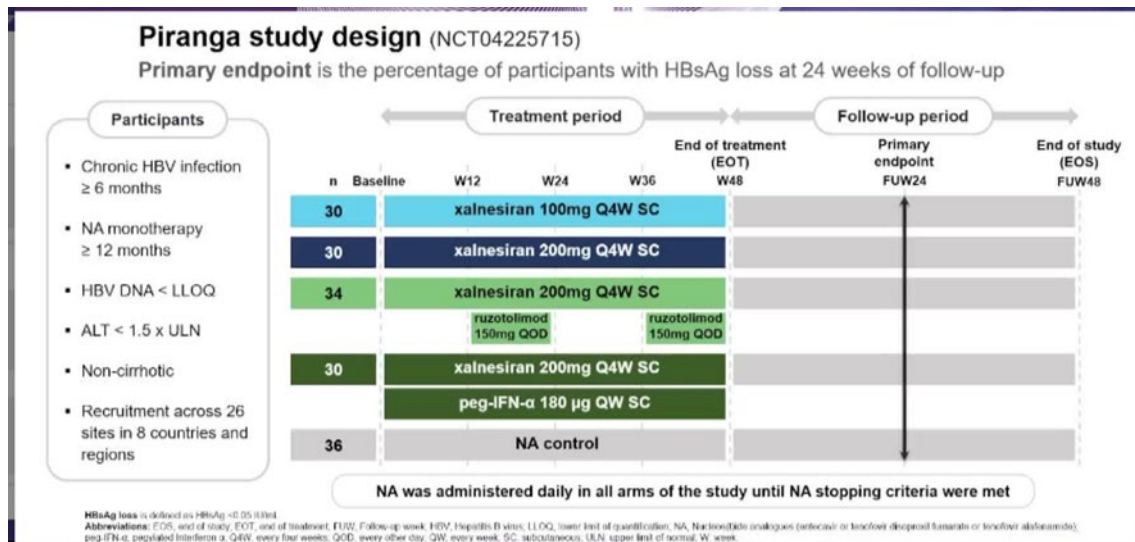
Comunicación 5: OS-030. **EFFICACY AND SAFETY OF XALNESIRAN WITH AND WITHOUT AN IMMUNOMODULATOR IN VIROLOGICALLY SUPPRESSED PARTICIPANTS WITH CHRONIC HEPATITIS B: END OF STUDY RESULTS FROM THE PHASE 2, RANDOMIZED, CONTROLLED, ADAPTIVE, OPEN-LABEL PLATFORM STUDY (PIRANGA).** Jinlin Hou¹, Qing Xie², Wenhong Zhang³, Rui Hua⁴, Hong Tang⁵, Edward J. Gane⁶, Luis Enrique Morano Amado⁷, Sheng-Shun Yang⁸, Cheng-Yuan Peng⁹, Man-Fung Yuen¹⁰, Xieer Liang¹, Cynthia Wat¹¹, Cong Cheng¹², Katerina Glavini¹³, Sudip Das¹⁴, Yan Huang¹², Farouk Chughlay¹³, Nelson Guerreiro¹³, Ethan Chen¹⁵, Priyanka Kakrana¹³, Avinash Patil¹⁶, Ruchi Upmanyu¹⁴, Maria Teresa Catanese¹³, Rémi Kazma¹³, Tarik Asselah¹⁷. ¹Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, China; ²Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School Of Medicine, Shanghai, China; ³Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, China; ⁴The First Hospital Of Jilin University, Jilin, China; ⁵West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, China; ⁶Auckland Clinical Studies Limited, Auckland, New Zealand; ⁷Alvaro Cunqueiro University Hospital, Health Research Institute South Galicia, Vigo, Spain; ⁸Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan; ⁹China Medical University Hospital, Taichung, Taiwan; ¹⁰Queen Mary Hospital, Hong Kong, China; ¹¹Former employee of Roche Products Ltd, Welwyn Garden City, United Kingdom; ¹²China Innovation Center of Roche, Shanghai, China; ¹³Roche Innovation Centre Basel, Basel, Switzerland; ¹⁴Roche Products Ltd, Welwyn Garden City, United Kingdom; ¹⁵Roche (China) Holding Ltd, Shanghai, China; ¹⁶Parexel International (External Business Partner with Roche Innovation Centre Basel),

Hyderabad, India; 17Université de Paris-Cité, Hôpital Beaujon, INSERM UMR1149, Paris, France Email: tarik.asselah@aphp.fr

Antecedentes y objetivos: PIRANGA (NCT04225715) es una plataforma de estudios en fase 2 diseñados para evaluar la eficacia y seguridad de nuevos tratamientos de duración finita en pacientes con hepatitis crónica por VHB (HBC) virológicamente suprimidos, tratados con análogos de nucleós(t)idos (NUC), y destinados a lograr tasas de curación funcional más altas que con terapia con NUC exclusivamente. Se presentan los resultados finales del estudio, incluyendo los datos de seroconversión y durabilidad de la pérdida de HBsAg, de xalnesiran (RO7445482), una pequeña molécula ácido ribonucleico de interferencia (ARNip) N-acetilgalactosamina (GalNAc) conjugada, dirigida contra la transcripción de HBsAg, con o sin inmunomodulador: ruzotolimod (agonista toll-like receptor 7, RO7020531) o interferón alfa-2a pegilado (Peg-IFN- α).

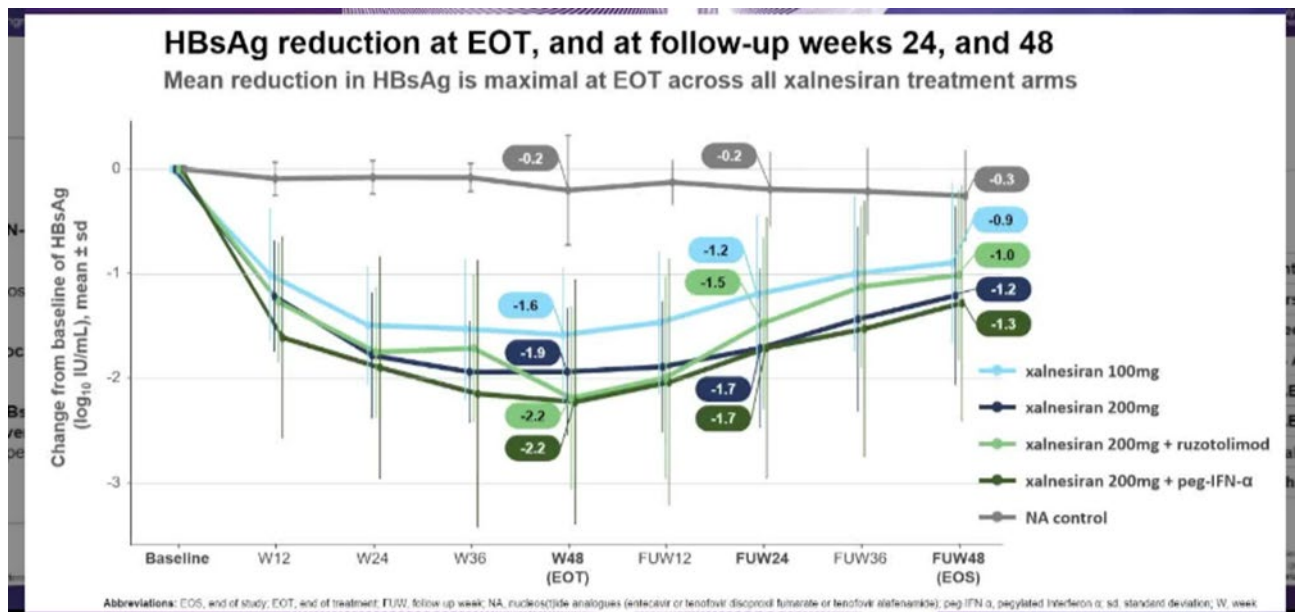
Método: pacientes con HBC virológicamente suprimidos en tratamiento con NUC durante al menos 12 meses se aleatorizaron a uno de 5 brazos: 1) xalnesiran 100 mg, 2) xalnesiran 200 mg, 3) xalnesiran 200 mg con ruzotolimod, 4) xalnesiran 200 mg con Peg-IFN α , o 5) control NUC. Xalnesiran se administró por vía subcutánea (SC) cada 4 semanas durante 48 semanas. Ruzotolimod 150 mg se administró por vía oral en días alternos durante 2 ciclos de 12 semanas cada uno (semanas 13 a 24 y 37 a 48). Peg-IFN- α 180 mcg se administró por vía SC semanalmente durante 48 semanas. La administración oral diaria de NUC se continuó en los pacientes de todos los brazos durante al menos 48 semanas y hasta que se cumplieron los criterios de interrupción de NUC durante las 48 semanas de seguimiento tras finalizar el tratamiento. Se realizó una aleatorización estratificada destinada a reclutar al menos 12 pacientes por brazo

con presencia de HBsAg <1000 UI/ml. Durante todo el estudio se determinaron la pérdida de HBsAg (<0,05 UI/ml) y la presencia de seroconversión (pérdida de HBsAg y anti-HBsAb ≥10 UI/L).



Resultados: Se incluyeron un total de 160 pacientes. La mayoría eran hombres (83%) y asiáticos (94%), con una edad media (rango) de 42 (24-65) años. Al inicio del estudio, el 70% eran HBeAg negativo, el 98% tenían niveles normales de ALT, con un nivel medio (DE) de HBsAg en suero de 2,8 (0,9) log₁₀ UI/ml. A las 48 semanas después del EOT, se observó pérdida de HBsAg en 3/30 (10%), 0/30 (0%), 4/34 (11,8%), 5/30 (16,7%) y 1/35 (2,9%) pacientes de los brazos 1 a 5, respectivamente. De estos 13 pacientes totales, 7 dejaron de recibir tratamiento con NUC 48 semanas después del EOT. 9 pacientes tuvieron seroconversión de HBsAg: 1, 0, 2, 5 y 1 paciente de los brazos 1 a 5, respectivamente. El cambio en la pérdida de HBsAg entre EOT y 48 semanas post-EOT fue +1 (+3,3%), -1 (-3,3%), -2 (-5,9%), -4 (-13,3%) y +1 (+2,9%) pacientes en los brazos 1 a 5, respectivamente. Todos los pacientes que perdieron HBsAg tenían un nivel inicial de HBsAg <1000 UI/ml. No sucedió

ningún evento adverso grave relacionado con xalnesiran o ruzotolimod y no aparecieron nuevos datos de seguridad durante el estudio.



Conclusión: Las tasas más altas de pérdida de HBsAg y seroconversión se observaron cuando xalnesiran se combinó con un inmunomodulador. El continuo cambio en la tasa de pérdida de HBsAg entre el EOT y las 48 semanas posteriores al EOT justifican un seguimiento adecuado para confirmar la posible cura funcional. Todos los tratamientos fueron en general seguros y bien tolerados.

Comentarios: A pesar de los avances en el conocimiento de la biología de la infección por VHB, no es posible la erradicación del ADNccc en un futuro próximo. El objetivo actual del tratamiento y la investigación es la “cura funcional”, definida como la pérdida sostenida de HBsAg, con o sin seroconversión de HBsAg, que se asocia con resultados clínicos a largo plazo significativamente mejores (p. ej., reducción del riesgo de: cirrosis, insuficiencia hepática, carcinoma hepatocelular y mortalidad). Los tratamientos actualmente disponibles se asocian con bajas tasas de cura funcional, ya que la tasa de

pérdida de HBsAg después de 1 año de tratamiento es solo del 0 al 3 % con análogos de nucleós(t)idos (NUC) y 3-7% con interferón pegilado. Además, hay otras limitaciones con estos tratamientos, puesto que el interferón pegilado suele tolerarse mal y los NUC requieren un tiempo indefinido de tratamiento, que implica en muchas ocasiones problemas de adherencia. Por tanto, se necesita desarrollar nuevos tratamientos de duración finita y que produzcan tasas elevadas de curación funcional. La reducción de los niveles de HBsAg puede hacer que se recupere la respuesta inmune del huésped y se considera un requisito previo para conseguir la persistencia de la respuesta sostenida sin tratamiento.

Actualmente hay varios compuestos de interferencia de ARN en desarrollo clínico enfocados a la regulación de la expresión genética del VHB. Xalnesiran es uno de ellos, administrado en inyección subcutánea de acción prolongada, y representa un enfoque innovador para el tratamiento de algunas infecciones virales. En este estudio, la combinación de Xalnesiran a dosis altas junto con PEG-IFN consiguen respuesta sostenida a las 48 semanas de seguimiento sin tratamiento en más del 16% de los pacientes, unas cifras elevadas comparadas con lo que había previamente y sobre todo porque es un tratamiento finito. Parece que estos nuevos fármacos pueden ser el futuro del tratamiento de la hepatitis B para conseguir la cura funcional.