

ARTÍCULO DEL MES

(diciembre 2025)

Ensayo clínico fase 2 de Tobeivibart más
Elebsirán en Hepatitis D

**Dra. Diana Corona Mata. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital
Universitario Reina Sofía. Córdoba.**



Referencia original: Asselah T, Chattergoon MA, Jucov A, Streinu-Cercel A, Lampertico P, Wedemeyer H, et al; SOLSTICE Trial Investigators. A Phase 2 Trial of Tobeivart plus Elebsiran in Hepatitis D. N Engl J Med. 2025 Nov 9. doi: 10.1056/NEJMoa2508827.

Resumen: El estudio SOLSTICE es un ensayo clínico fase 2, abierto y aleatorizado, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de tobevibart en combinación con elebsiran, frente a tobevibart en monoterapia, en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis D (VHD). El objetivo primario de eficacia fue una respuesta combinada definida como supresión virológica (ARN-VHD por debajo del límite inferior de detección o reducción $\geq 2 \log_{10}$) junto con normalización de ALT en la semana 24.

El ensayo se desarrolla en 20 países y tiene una duración total prevista de 192 semanas; en este análisis se presentan los resultados hasta la semana 48. Se incluyeron adultos con infección crónica activa por VHD y alteración de la función hepática, en tratamiento estable con análogos o no análogos de nucleós(t)idos, incluyendo pacientes con cirrosis compensada (Child-Pugh A). Tras unas etapas iniciales exploratorias y de optimización de dosis y combinaciones dentro del ensayo (etapas 1 y 2), la etapa 3 constituyó la comparación clave, con aleatorización 1:1 a recibir tobevibart 300 mg subcutáneo más elebsiran 200 mg subcutáneo cada 4 semanas frente a tobevibart 300 mg subcutáneo cada 2 semanas en monoterapia. Se incluyeron 65 participantes (32 en el brazo dual y 33 en monoterapia). Las características basales estuvieron bien equilibradas: edad media similares (42 ± 8 vs. 45 ± 9 años), distribución comparable por sexo y cirrosis compensada (56% vs 45%), predominio casi exclusivo del genotipo 1 (97% en ambos). Aproximadamente la mitad de los pacientes había recibido tratamientos previos frente al VHD. En la semana 24, la monoterapia con tobevibart alcanzó con mayor frecuencia el endpoint primario combinado (70%, IC95% 51%-84%) frente a terapia dual (47%, IC95% 29%-65%), fundamentalmente debido a una mayor tasa de normalización de ALT (monoterapia 76%, IC95% 58%-89% vs dual 47%, IC95% 29%-65%). Sin embargo, la respuesta virológica fue superior con la terapia dual, alcanzando el 100% (IC95% 89%-100%) de los participantes una reducción del ARN-VHD por debajo del límite de detección o descenso $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL de la basal, siendo un 82% (IC95% 65%-93%) en monoterapia.



En semana 48, la combinación se asoció además con una profunda supresión del HBsAg, con el 91% de los pacientes por debajo de 10 UI/mL, frente al 21% en monoterapia. Las respuestas de eficacia fueron similares en los participantes con y sin cirrosis. En cuanto a seguridad, no se observaron elevaciones significativas de ALT. Hasta la semana 48, el 81% de terapia dual y el 94% de monoterapia presentaron al menos un evento adverso, siendo los síntomas pseudogripales los más frecuentes. Los autores concluyen que la combinación de tobevibart y elebsiran consigue una supresión virológica más profunda que la monoterapia, especialmente en términos de reducción del HBsAg, lo que podría traducirse en un mejor control a largo plazo de la infección por VHD.

Comentario: La hepatitis D continúa siendo la forma más grave de hepatitis viral crónica y dispone de opciones terapéuticas limitadas. El interferón pegilado presenta una eficacia modesta y una tolerabilidad deficiente. Bulevirtide ha supuesto un avance al establecer la indetectabilidad del ARN-VHD como objetivo terapéutico prioritario, pero alcanza este resultado en una proporción limitada de pacientes, requiere administración subcutánea diaria y tiene un impacto escaso sobre el HBsAg.

Por ello, SOLSTICE aporta un enfoque innovador al combinar dos estrategias dirigidas al HBsAg: un anticuerpo monoclonal que neutraliza el virus y bloquea la entrada (tobevibart) y un siRNA que reduce su producción (elebsiran). Los resultados son especialmente relevantes por la magnitud de la supresión del HBsAg observada con la terapia dual, un elemento diferencial respecto a otras estrategias y potencialmente clave para la estabilidad de la respuesta a largo plazo.

La menor tasa de normalización de ALT observada en la semana 24 en el grupo de terapia dual, pese a una supresión virológica más intensa, sugiere una posible disociación temporal entre respuesta virológica y bioquímica hepática. Este hallazgo podría relacionarse con un efecto transitorio asociado a elebsiran o con la variabilidad propia a la infección crónica por VHD, sin aparente repercusión clínica, ya que las tasas de normalización de ALT se igualaron en la semana 48 y no se detectaron flares de ALT.

Entre las fortalezas del estudio destacan la inclusión de pacientes con cirrosis compensada y una pauta de administración subcutánea mensual, que simplifica el tratamiento frente a bulevirtide. El diseño flexible de las fases iniciales, aunque complejo, permite explorar distintas combinaciones y abre nuevas líneas de investigación.



Como limitaciones, el tamaño muestral fue reducido, y no se incluyó brazo control con placebo ni con otros fármacos activos. Además, el objetivo primario combinado no exige ARN-VHD indetectable. Aunque los datos a 48 semanas son alentadores, serán necesarios resultados a largo plazo para evaluar la durabilidad de la respuesta y su impacto clínico.

SOLSTICE refuerza el papel de las terapias combinadas dirigidas al HBsAg como una estrategia prometedora en la hepatitis D, a la espera de los resultados definitivos de los ensayos fase 3 del programa ECLIPSE.