

ARTÍCULO DEL MES

(julio 2026)

Resultados de la Fase 3 del Tratamiento
con Bepirovirsén para la Infección
Crónica por el Virus de la Hepatitis B

Dr. Miguel García Deltoro. Enfermedades Infecciosas, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Departamento Medicina, Universidad de Valencia.



Referencia original: Hou J, Lim SG, Buti M, Yuen MF, Gane E, Lampertico P, et al. Phase 3 Results of Bepirovirsen Treatment for Chronic Hepatitis B Virus Infection. N Engl J Med. 2026 Jun 25;394(24):2395-2406. doi: 10.1056/NEJMoa2515131. Epub 2026 May 28. PMID: 42206582.

Resumen:

Objetivo y Metodología: Los ensayos clínicos de fase 3, paralelos e idénticos B-Well 1 y 2, evaluaron la eficacia y seguridad de 24 semanas de tratamiento con bepirovirsén (oligonucleótido antisentido, ASO) para lograr la cura funcional en adultos con infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB). Ambos estudios, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, se realizaron en 29 países e incluyeron a 1838 pacientes no cirróticos bajo terapia estable con análogos de nucleós(t)idos (NA) y niveles basales de HBsAg entre 100 y 3000 UI/ml. Los participantes fueron asignados (2:1) a bepirovirsén subcutáneo (300 mg/semana) o placebo durante 24 semanas, manteniendo los NA hasta la semana 48. En ese momento, los pacientes elegibles (HBsAg negativo y ADN-VHB <20 UI/ml o indetectable) suspendieron los NA. El criterio de valoración principal fue la cura funcional sostenida en la semana 72, definida como HBsAg indetectable y ADN-VHB por debajo del límite inferior de cuantificación.

Resultados y Seguridad: La tasa de cura funcional en la semana 72 fue significativamente mayor con bepirovirsén que con placebo en B-Well 1 (20% vs, 0%, $p < 0,001$) como en B-Well 2 (19% vs. 0%, $p < 0,001$). En el subgrupo con HBsAg bajo (≤ 1000 UI/ml), la respuesta aumentó al 25% y 28% respectivamente. En términos de seguridad, el efecto adverso más frecuente fueron las reacciones en el sitio de inyección (53% vs. 14%), leves y concentradas en las primeras 4 semanas. Los eventos adversos de grado 3 o superior, ocurrieron en el 16% del grupo de bepirovirsén frente al 3% del placebo, siendo la elevación transitoria de alanina aminotransferasa (ALT) la alteración más común (6%). Solo un 3% de los pacientes suspendió el fármaco por toxicidad. Finalmente, destacar que se observaron descensos transitorios en el recuento de plaquetas y en la tasa de filtrado glomerular estimada (eGFR).

Conclusiones: Los autores concluyen que bepirovirsén proporciona una cura funcional eficaz y clínicamente significativa tras la retirada de los NA en comparación con el placebo.



Comentario

Este estudio representa un hito hacia la cura funcional del VHB mediante una terapia finita y anticipa un cambio en la práctica clínica. Bepirovirsen demuestra tener un perfil de seguridad aceptable y ser eficaz en al menos una cuarta parte de una población seleccionada gracias a su mecanismo de acción dual: degrada el ARN viral y estimula la respuesta inmunitaria del hospedador vía TLR8; esta última vía parece mediar los *flares* de transaminasas concomitantes a la aclaración del HBsAg.

Metodológicamente, destacan el diseño doble ciego controlado con placebo en paralelo de ambos ensayos multinacionales. También la rigurosa estratificación según el HBsAg basal y la supervisión por comités independientes tanto en la monitorización como en la seguridad de los datos. Como limitaciones, la exclusión inicial de pacientes HBeAg positivos, enmendada tardíamente, redujo la potencia analítica en este subgrupo (solo 8% basal). Asimismo, la exclusión de pacientes con cirrosis limita la validez externa de los datos en estadios avanzados.

Los resultados del estudio confirman y expanden los hallazgos de fases previas (Yuen MF, et al. N Engl J Med 2022; 387:1957. Yuen MF, et al. Nat Med 2021; 27:1725. Buti M, et al. J Hepatol 2025; 82:222), consolidando la evidencia de un mayor aclaramiento en pacientes con HBsAg < 3000 UI/ml. No obstante, el análisis pormenorizado (Tabla 1) sugiere que las agencias reguladoras podrían restringir su aprobación al estrato < 1000 UI/ml, donde el fármaco alcanza su verdadero impacto clínico.

La durabilidad y persistencia de la respuesta a la semana 96 queda pendiente de evaluar, ya que dichos resultados aún no están disponibles, aunque es esperable que se mantengan iguales o muy similares a los referidos de la semana 72. Además, los pacientes respondedores al igual que en otros ensayos clínicos (B.Clear, B-Together, B-Fine) serán incorporados para un seguimiento en el medio-largo plazo en el estudio B-Sure (NCT04954859). Será interesante seguir también a ese pequeño porcentaje de pacientes globalmente de los dos estudios (7-8%), que no consiguen la cura funcional, pero sí persisten con ADN VHB por debajo del límite de detección tras la parada del tratamiento.

Tabla 1. Eficacia según cuantificación del HBsAg.

<i>Estrato qHBsAg Basal</i>	<i>Estudio</i>	<i>Curación Funcional (BPV vs PBO)</i>	<i>ADN VHB < LLOQ (BPV vs PBO)</i>
<i>Estrato bajo 100- ≤ 1000 UI/ml</i>	B-Well-1	25% vs 0%	29% vs 0%
	B-Well-2	28% vs 0%	33% vs 0%
<i>Estrato alto >1000-3000 UI/ml</i>	B-Well-1	10% vs 0%	12% vs 0%
	B-Well-2	5% vs 0%	8% vs 0%
<i>Población total 100- ≤ 3000 UI/ml</i>	B-Well-1	20% vs 0%	23% vs 0%
	B-Well-2	19% vs 0%	23% vs 0%

qHBsAg: cuantificación del antígeno de superficie. BPV: Bepirovirsén. PBO: Placebo. LLOQ: Límite inferior de cuantificación.

Otro punto controvertido, aunque metodológicamente comprensible para blindar los resultados frente a la curación espontánea tan solo con NA, es la exclusión del estrato <100 UI/ml (de hecho, el grupo placebo no registró ninguna cura funcional en los ensayos). Sin embargo, esta restricción nos priva de evidencia en un subgrupo potencialmente muy respondedor. Sería deseable que el fármaco pueda emplearse, al menos en pacientes estancados crónicamente en niveles bajos de HBsAg tras años con NA, en quienes la parada del tratamiento de forma empírica no se considera una opción segura ni idónea.



Con solo un 3% de suspensiones debidas a efectos adversos atribuibles, el perfil de toxicidad de bepirovirsén es notablemente favorable. Sin embargo, su uso clínico requerirá una curva de aprendizaje para distinguir adecuadamente los *flares* de transaminasas de una hepatotoxicidad genuina, junto con un seguimiento estrecho de la trombocitopenia y la disminución del eGFR.

Las implicaciones de este trabajo van más allá de la monoterapia, abriendo prometedoras líneas de investigación sobre la eficacia de bepirovirsén en combinación con otros fármacos y/o inmunoterapias dirigidas. Bajo esta premisa, la atención científica se centra ahora en los próximos resultados del ensayo clínico de fase 2b B-United (NCT06537414), diseñado para evaluar la pauta secuencial de daplusiran/tomligisiran seguida de bepirovirsén.

En definitiva, el desarrollo de bepirovirsén lidera el cambio de paradigma en el tratamiento del VHB y supone ya una realidad para pacientes seleccionados (pacientes idealmente con HBsAg <1000 UI/ml, HBeAg negativo basal y sin fibrosis avanzada). El futuro de la enfermedad se encamina ahora sí con paso firme, hacia el uso de terapias combinadas (simultáneas o secuenciales) de pauta limitada, con el objetivo de alcanzar la cura funcional a gran escala; un hito que nos permitirá por fin, dar de alta a nuestros pacientes con una remisión sostenida.