

Bulevirtida en hepatitis D

▼HEPCLUDEX® (Gilead)

Carlos Fernández Moriano

Editor científico y coordinador de *Panorama Actual del Medicamento*. Email: cfmoriano@redfarma.org.

Resumen

Bulevirtida es un lipopéptido lineal de 47 aminoácidos derivado de la proteína L de superficie del virus de la hepatitis B, que tiene la capacidad de unirse e inactivar específicamente al polipéptido cotransportador de sodio-taurocolato (NCTP), un receptor transmembrana expresado en la cara basolateral de los hepatocitos que es esencial en la entrada tanto del VHB como del VHD. Mediante la inactivación del NCTP, el fármaco inhibe la infección hepática por ambos virus y limita la capacidad del VHD para replicarse, reduciendo los síntomas de la enfermedad. El medicamento, designado como huérfano, ha sido aprobado para el tratamiento diario por vía subcutánea (2 mg/día) de la infección crónica por el virus de la hepatitis delta (VHD) en pacientes adultos positivos para el ARN de dicho virus en plasma (o suero) con enfermedad hepática compensada.

Su autorización se basó en los resultados de un análisis intermedio de un estudio de fase 3, aleatorizado, multicéntrico, controlado y abierto, en el que se demostró –en pacientes con infección por VHD y hepatopatía compensada (N= 150), con o sin cirrosis–, que el inicio inmediato de la pauta aprobada de bulevirtida es significativamente más eficaz que el tratamiento diferido (retrasado unos 6 meses). Así, tras 48 semanas de administración, la variable principal compuesta de respuesta virológica –niveles indetectables de ARN viral o reducción desde el inicio de $\geq 2 \cdot \log_{10}$ UI/ml– y bioquímica –normalización de niveles de ALT– se confirmó en el 45 % de los pacientes del grupo tratamiento inmediato frente a solo el 2 % en el grupo control ($p < 0,001$). Previamente, el medicamento recibió una *autorización condicional* en base a los resultados de dos estudios aleatorizados de fase 2 y menor tamaño. En uno de ellos se pudo demostrar que la adición de bulevirtida al tratamiento diario con tenofovir disoproxil (TD) es significativamente más eficaz que la monoterapia con TD. Tras 6 meses de

Fernández Moriano C. Bulevirtida (▼Hepcludex®) en hepatitis D. *Panorama Actual Med.* 2024; 48(474): 650-658

terapia combinada, el 54 % de los pacientes tenía niveles indetectables de ARN viral o reducción respecto al inicio de $\geq 2 \cdot \log_{10}$ UI/ml, frente a < 4 % en el grupo control. En el segundo estudio de fase 2, tras casi 1 año de administración combinada de bulevirtida con peginterferón α , hasta el 80 % de los pacientes alcanzó niveles indetectables de carga viral del VHD vs. 13 % con peginterferón solo.

Por otro lado, el nuevo fármaco parece tener un perfil toxicológico benigno, sin reacciones adversas graves asociadas. Su uso se relaciona con una alta incidencia (en más de 1 de cada 3 pacientes) de aumentos reversibles y asintomáticos de los niveles séricos de sales biliares, esperables por su efecto farmacodinámico, y por reacciones en el lugar de inyección; en menor medida, pueden aparecer cefalea, prurito o eosinofilia.

Bulevirtida es el primer fármaco indicado en la hepatitis crónica por el VHD y comporta una innovación mecánica importante que aborda una necesidad médica no cubierta. Pese a que no se ha probado su impacto en variables como la progresión de la enfermedad, trasplante hepático o mortalidad, se espera que induzca una respuesta virológica notable (negativización de ARN viral) asociada a una reducción de los niveles séricos de ALT –indicativo de reducción de la necroinflamación como causa de progresión de la fibrosis hepática–, pero sin tratarse de un tratamiento erradicador. Como principal hándicap para modificar la terapéutica estándar hay que aludir a la limitación de su financiación a *pacientes con fibrosis hepática significativa refractarios o no candidatos a la terapia usada en práctica clínica habitual* y el hecho de que su administración –diaria– se debe hacer por ahora a nivel hospitalario, lo que puede dificultar notablemente la adherencia a muchos pacientes.

Aspectos fisiopatológicos

Las **hepatitis** son un grupo de enfermedades caracterizadas por producir inflamación del hígado, entre cuyas causas, además del alcoholismo, la intoxicación por agentes químicos o las enfermedades autoinmunes, la mayoría es la etiología vírica, responsable de al menos la mitad de todas las hepatitis. Las **hepatitis virales** suponen, pues, un problema de Salud Pública mundial por el alto grado de discapacidad que generan en muchos millones de personas y la mortalidad asociada.

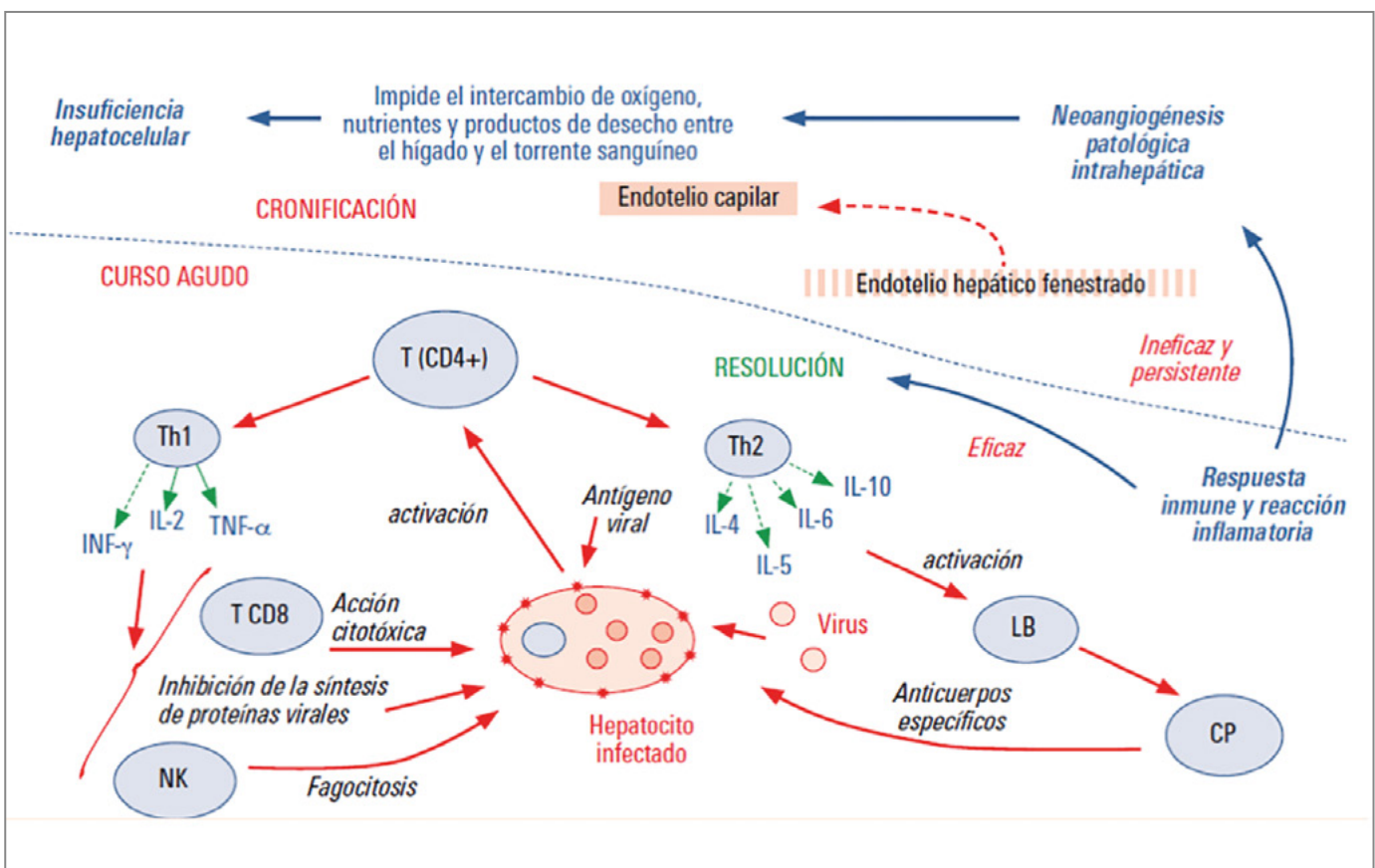
Se han descrito distintos **virus hepatotropos** que se han ido nombrando

sucesivamente como A, B, C, D, E y G; todos ellos causan enfermedad hepática, pero difieren en cuanto a epidemiología, evolución natural, prevención, diagnóstico y tratamiento. Las hepatitis virales generan una inflamación en el hígado que puede tener una evolución autolimitada (**hepatitis agudas**), pero en otras ocasiones se perpetúa (**hepatitis crónicas**).

La lesión progresiva del tejido hepático se debe al sistema inmunitario y no al propio virus hepatotropo. El desarrollo de hepatitis crónica, típica de los virus de la hepatitis B y

C, está determinado por la existencia de diversas reacciones humorales y celulares multispecíficas contra distintas proteínas estructurales y no estructurales del virus encaminadas a erradicarlo del hígado. Así, una respuesta vigorosa y multispecífica de tipo Th1 frente a distintos antígenos virales se correlaciona con la resolución de la hepatitis aguda. Por contra, una función cooperadora deficiente, junto a una citotoxicidad ineficaz por linfocitos T CD8, da como resultado la persistencia de la replicación vírica en el hígado y la evolución de la hepatitis aguda a la cronicidad (**Figura 1**).

Figura 1. Patogenia de las hepatitis virales. CP: células plasmáticas productoras de anticuerpos; IFN: interferón; IL: interleucina; LB: linfocitos B; NK: células natural killer; T (CD4+): linfocitos TCD4 activados; T CD8: linfocitos T citotóxicos; Th: linfocitos T cooperadores; TNF: factor de necrosis tumoral.



Durante el curso evolutivo de una **hepatitis crónica**, sea cual sea su etiología, se produce la generación intrahepática de nuevas estructuras vasculares anómalas, que se conoce como **neangiogénesis**. El característico endotelio hepático fenestrado

(sinusoides) se transforma en un endotelio de tipo capilar que impide el correcto intercambio de oxígeno, nutrientes y productos de desecho del metabolismo celular entre el hígado y el torrente sanguíneo. Esta activación desorganizada y persistente

de la neangiogénesis patológica en respuesta a la inflamación es clave en la etiopatogenia de las hepatitis virales crónicas. El análisis en sangre periférica y/o a nivel intrahepático de los factores relacionados con la angiogénesis puede constituir un

factor predictor de la evolución de la enfermedad, e incluso, de respuesta al tratamiento antiviral¹.

El riesgo real de que la hepatitis viral crónica progrese a **cirrosis** y a **carcinoma hepático** (o hepatocarcinoma) parece estar facilitado por determinados factores responsables de la lesión hepática. En concreto, las células del sistema inmunitario que participan en el proceso de reparación de estructuras dañadas (cicatrización de la lesión), si no están reguladas de forma muy precisa, pueden provocar la estimulación persistente de procesos profibróticos y proangiogénicos, responsables de las alteraciones estructurales y funcionales hepáticas, con riesgo de degenerar y formar un tumor cancerígeno en el hígado. Por el contrario, una buena y equilibrada respuesta de la inmunidad, de forma espontánea o inducida por el tratamiento antiviral, puede lograr la erradicación del virus, al menos en algunos pacientes (Fernández-Moriano, 2019).

El **virus delta** o **virus de la hepatitis D** (en adelante, VHD) es un virus de ARN perteneciente a la familia *Kolmioviridae* que induce un cuadro clínico de inicio brusco con capacidad para hacerse crónico. El VHD es un virus defectivo, esto es, requiere de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) para poder infectar al huésped, distinguiéndose 2 fases: coinfección y/o sobreinfección. Los viriones del VHD cuentan con una envuelta lipoproteica formada por el antígeno de superficie del VHB (AgHBs) y una estructura proteica interna donde reside el genoma viral (de 1,7 Kb, el más pequeños de todos los virus hepatotropos). Se han descrito 8 genotipos del VHD con diferentes propiedades y distribución geográfica, siendo la infección por el genotipo 1 la más prevalente en Europa y la que se asocia con un peor pronóstico de la enfermedad.

En líneas generales, el VHD se transmite por vía parenteral y sexual, esto es, la transmisión es per mucosa o percutánea, frecuentemente intrafamiliar y se favorece con la falta de higiene. Se estima que entre un 5 % y un 10 % de los pacientes con infección por VHB están coinfectados con el VHD, lo que totaliza entre 10 y 12 millones de casos en todo el mundo; esa tasa de coinfección es más frecuente en niños y jóvenes y en ciertas regiones endémicas, como países de Europa del Este, mediterráneos y de América Central. En todo caso, en la última década ha descendido notablemente la infección por el VHD al disminuir la población de adictos a drogas por vía parenteral.

Algunos estudios epidemiológicos en los últimos años han calculado una prevalencia en la UE de más de 7 millones de casos de infección crónica por virus de la hepatitis B (tasa de 1,6 %) y, a nivel español, la tasa de infección activa (positividad para el AgHBs) en la población de 20 a 80 años fue de 0,22 %; entre esos portadores, se detectaron anticuerpos anti-VHD en el 7,7 %. Pero se cree que puede haber cierto grado de infradiagnóstico, ya que, aunque las guías recomiendan determinar la presencia del VHD en todos los pacientes con infección por VHB, en la práctica dicha determinación no se realiza de rutina. Sea como fuere, la hepatitis delta está clasificada como enfermedad rara.

El cuadro clínico producido por los distintos virus hepatotropos es muy variable, desde formas completamente asintomáticas hasta cuadros graves de hepatitis fulminante. *Grosso modo*, la infección aguda puede presentarse con síntomas limitados o sin síntomas, o bien puede incluir signos y síntomas como ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos), orina oscura, fatiga extrema, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Según se ha sugerido, los casos de hepatitis

crónica progresan frecuentemente a cirrosis y carcinoma hepatocelular.

Específicamente, la infección por el VHD puede presentarse en el curso de una infección aguda o crónica por el VHB, con el que comparte un periodo medio de incubación de 4-12 semanas. Si la infección por el VHD y el VHB es simultánea (**coinfección**), la clínica es indistinguible de la hepatitis B. El porcentaje de pacientes que cronifican en la coinfección es similar al de los pacientes que cronifican en la mono-infección por VHB, habida cuenta de que más del 95 % de los casos evolucionan hacia la curación. Sin embargo, si se trata de una **sobreinfección** por el VHD en pacientes ya infectados por VHB, puede presentarse clínicamente como una hepatitis aguda o como un empeoramiento de la hepatitis B crónica ya existente, que puede llegar a ser muy grave.

La infección crónica por VHD es más grave que la infección crónica exclusivamente debida a VHB: se asocia con una progresión más rápida de la fibrosis y hasta cirrosis (el riesgo de evolución a cirrosis en 5 años alcanza el 50 %, esto es, un riesgo casi 4 veces mayor de cirrosis en comparación con la mono-infección por VHB), y con una aparición más temprana de complicaciones hepáticas (riesgo 1,3 veces mayor de carcinoma hepatocelular) y probabilidad de trasplante de hígado. Así, la supervivencia a 5 años se ve reducida en pacientes con infección dual VHB/VHD en comparación con aquellos infectados solo con VHB.

El diagnóstico microbiológico del VHD se basa en la detección y/o cuantificación de antígenos, anticuerpos y del genoma del virus, siendo necesario detectar marcadores serológicos del VHB para realizar una caracterización precisa de la infección por VHD. Los primeros anticuerpos se elevan a las

1 Por ejemplo, parece que entre los mecanismos responsables de la cronificación de la infección por los virus de la hepatitis B y C (los más comúnmente causantes de hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepático), se encuentran fallos en la expresión en la superficie hepatocitaria del antígeno HBcAg, en la secreción de IFN- γ , o en la neutralización de los antígenos circulantes.

pocas semanas de la infección y, aunque la IgM desaparece pronto en las formas autolimitadas y en las formas agudas, puede ser muy perdurable en las formas crónicas, especialmente en las sobreinfecciones. Una buena forma de diferenciar las sobreinfecciones de las coinfecciones es que, en este último caso, coexisten la IgM anti-VHD con la IgM anti-HBc. Por otro lado, los marcadores moleculares en la infección por VHD están basados en la detección y caracterización del ARN del VHD. Su carga viral no se correlaciona con ningún marcador clínico de actividad o estado de la enfermedad hepática. No obstante, la disminución del ARN del VHD y del título de AgHBs durante el tratamiento puede indicar el éxito terapéutico.

Desde el punto de vista del tratamiento, el control de la infección por VHB tiene un efecto en aquella por VHD², siendo deseable el aclaramiento del AgHBs y la elevación de anti-HBs (la presencia de anti-HBs previene de la infección por VHB y VHD). El objetivo terapéutico será, pues, la erradicación o supresión virológica tanto del VHB como del VHD, pero dado que este último inhibe con bastante frecuencia la replicación del VHB, los tratamientos dirigidos específicamente a controlar la replicación del VHB no han sido demasiado exitosos.

Hasta la fecha, no existe ningún tratamiento autorizado para la infección crónica por VHD. A pesar de no tener la indicación expresa, el único fármaco

que se recomienda en las principales guías clínicas, y se ha venido usando desde los años 90 del siglo pasado, para el abordaje de la infección crónica por el VHD es el **peginterferón α** , generalmente en regímenes de 48 semanas, independientemente de la respuesta observada durante el tratamiento (EASL, 2017; EASL, 2023). Parece que su mecanismo de acción se basa en su actividad sobre el VHB (de hecho, su indicación aprobada es la hepatitis B crónica) más que sobre el propio VHD o en sus efectos inmunomoduladores.

Solo se han publicado resultados de dos estudios aleatorizados de fase 2³ (estudios HIDIT), pero se dispone de datos sobre su beneficio clínico y seguridad a largo plazo, y se recomienda su uso en todos los pacientes con infección crónica por VHD con ARN viral detectable y enfermedad hepática activa (niveles séricos de ALT aumentados y/o demostración de hepatitis crónica en biopsia hepática), con independencia de la presencia de cirrosis, individualizando la duración del tratamiento en base a la presencia de ARN viral, de la cinética del HBsAg y de la tolerabilidad del tratamiento. Pese a las limitadas tasas de respuesta virológica a largo plazo, el tratamiento antiviral con peginterferón- α se asocia con un menor riesgo de desarrollar complicaciones clínicas y una respuesta virológica mantenida aún más fuertemente asociada a un curso más favorable a largo plazo. Como en otras hepatitis, en los casos de infección ful-

minante y hepatopatía terminal puede ser necesario el trasplante de hígado.

En cualquier caso, el tratamiento antiviral basado en interferón está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática descompensada. Así, solo aproximadamente la mitad de los pacientes con infección por VHD son elegibles para el tratamiento con IFN por contraindicaciones, intolerancia o enfermedad hepática avanzada. Además, debe tenerse en cuenta que las reacciones adversas durante el tratamiento son frecuentes y potencialmente graves, resultando en abandono prematuro del tratamiento en un 10-14 % de los casos.

Por todo ello, ante la escasez de alternativas, hasta hace poco las recomendaciones sugerían que, siempre que fuera posible, se considerara la inclusión de los pacientes en los nuevos ensayos clínicos, tanto como estrategia de rescate ante un fracaso con peginterferón alfa como para mejorar la tasa de éxito en pacientes *naïve*. Habida cuenta de que ha existido una necesidad no cubierta, especialmente manifiesta en pacientes con hepatitis D crónica con cirrosis compensada y/o fibrosis hepática rápidamente progresiva, la OMS consideraba necesario el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos frente al VHD y, en ese sentido, desde hace años se han venido evaluando fármacos como los inhibidores de la entrada del VHB o inhibidores de la prenilación del antígeno mayor del VHD (Rizzetto *et al.*, 2016).

Acción y mecanismo

Bulevirtida es un lipopéptido que se une e inactiva específicamente al polipéptido cotransportador de sodio-taurocolato (NCTP, por sus siglas en inglés), receptor

esencial en la entrada a los hepatocitos tanto del VHB como del VHD, de modo que inhibe la infección hepática por ambos virus: limita la capacidad del VHD

para replicarse y reduce los síntomas de la enfermedad. Con base en ese mecanismo, el medicamento, designado como huérfano, ha sido autorizado⁴

² Se comprende, por tanto, que la principal estrategia profiláctica frente al VHD es la prevención de la hepatitis B mediante vacunación en todos los individuos susceptibles: al prevenirse la infección por VHB, se proporciona protección contra la infección por VHD. En pacientes ya infectados por VHB, no existe ninguna forma de inmunoprofilaxis, por lo que se debe hacer mayor hincapié en la prevención de exposiciones percutáneas y en la limitación del contacto íntimo con personas infectadas con VHD.

³ Estos estudios prospectivos evaluaron la eficacia de la combinación de análogos de nucleósidos o nucleótidos con el interferón, obteniéndose una tasa de respuesta del 23-48 % al final de la terapia, si bien tras 6 meses desde el final del tratamiento solo un cuarto de los pacientes tratados mantenía la negatividad de ARN del VHD; a más largo plazo, alrededor del 50 % de los pacientes tuvieron una recaída tardía de ARN viral.

⁴ Hepcludex® recibió en 2020 una autorización condicional por parte de la EMA, que se convirtió en autorización de comercialización "completa" en julio de 2023.

para el tratamiento por vía subcutánea (pauta de una inyección diaria) y a nivel hospitalario de la infección crónica por el virus de la hepatitis delta (VHD) en pacientes adultos positivos para el ARN de dicho virus en plasma (o suero) con enfermedad hepática compensada.

El NTCP es un transportador transmembrana que se expresa en la membrana basolateral (la que da al vaso sanguíneo) de los hepatocitos, cuya función fisiológica en la circulación enterohepática es la de contribuir a la

recaptación de sales biliares conjugadas al interior de los hepatocitos. Se comprende, pues, que la capacidad de la bulevirtida para unirse a NTCP se traduce en una inhibición del transporte de sales biliares en concentraciones de saturación.

En el desarrollo preclínico del fármaco, los estudios *in vitro* de inhibición celular probaron que bulevirtida inhibe la función del NTCP humano de forma dosis-dependiente, con una IC90 de 5 μM y una IC50 de 0,32 μM .

En estudios de infección por VHD y VHB en células hepáticas humanas en cultivo (línea celular HepaRG), el fármaco inhibió el potencial de infectividad de varios genotipos del VHB y aislados de VHD con valores de IC50 que oscilaban entre 14,5 y 834 μM . Esa inhibición de la entrada del VHD en los hepatocitos se confirmó *in vivo* en un modelo murino transgénico en que se habían trasplantado hepatocitos humanos (EMA, 2020).

Aspectos moleculares

El nuevo fármaco es un lipopéptido lineal derivado del dominio preS1 de la proteína L de superficie del virus de la hepatitis B que está formado por 47 aminoácidos y presenta un residuo de miristoilo unido al residuo de glicina en posición N-terminal y otro de amida unido al residuo de glicina en C-terminal (Figura 2). Se

prevé que, en su metabolismo en el organismo, se degrade en péptidos más pequeños y aminoácidos individuales.

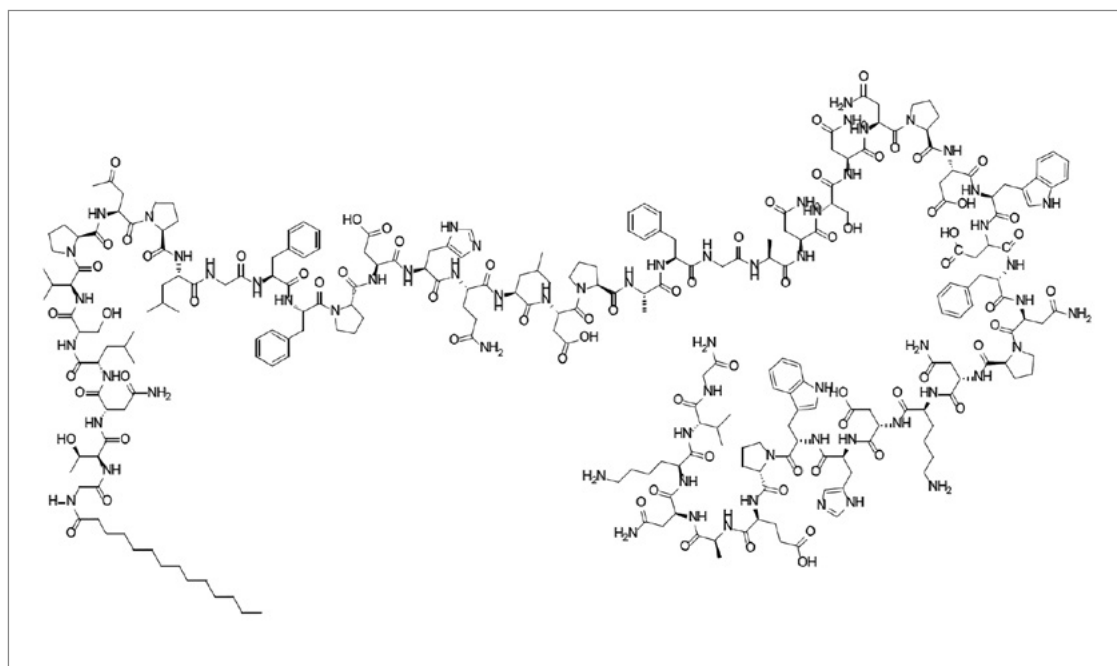
De nombre químico muy extenso, el fármaco se corresponde con la fórmula $\text{C}_{248}\text{H}_{355}\text{N}_{65}\text{O}_{72}$ y un peso molecular de 5,4 KDa. En su forma de acetato, el principio activo se presenta como un polvo higroscópico de color blanco-blancuecino liofilizado, insoluble en agua y soluble en ácido acético al 50 % y en soluciones

tampón de carbonato a pH de 7 y 8,8, respectivamente. Desde el punto de vista de la pureza enantiomérica, conviene subrayar que todos los aminoácidos presentan su configuración levógira (L), excepto glicina (aquiral por naturaleza).

De la bibliografía científica se desprende que los péptidos que incluyen los primeros 47 aminoácidos del dominio preS1 de la proteína de superficie

grande L del VHB inhiben la infección viral *in vitro* e *in vivo*. Esa actividad inhibitoria depende de la integridad de la región esencial de aminoácidos entre los residuos 9 y 15 (9'-NPL-GFFP-15') así como de la presencia de una acilación: la mutación en esa región esencial (aminoácidos en posiciones 11, 12 y 13) o la eliminación de la miristoilación hacen que las partículas del VHB no sean infecciosas.

Figura 2. Estructura de bulevirtida. Tomada de (EMA, 2020).



Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y seguridad de bulevirtida en su pauta autorizada (2 mg una vez al día por inyección subcutánea en la parte superior del muslo o el abdomen) han sido investigadas en pacientes de raza mayoritariamente caucásica con infección crónica por VHD (genotipo 1 en su práctica totalidad) y hepatitis activa a pesar del tratamiento con nucleósidos/nucleótidos frente a la infección subyacente por el VHB en dos ensayos clínicos de fase 2 y uno de fase 3 todavía en marcha.

Este último, el **estudio MYR 301** cuenta con un diseño multicéntrico (19 centros en 5 países) y abierto que incluye a 150 pacientes, quienes fueron aleatorizados al inicio, con estratificación según presencia o no de cirrosis compensada, a recibir tratamiento con bulevirtida 2 mg/día (n= 49) o 10 mg/día (n= 50) de forma inmediata o al grupo control de tratamiento diferido (n= 51), retrasado durante 48 semanas sin terapia para luego recibir la pauta de 10 mg/día de bulevirtida. Así, el periodo total del estudio son 144 semanas y los pacientes completarán un seguimiento adicional de 96 semanas sin tratamiento. Su objetivo principal es una variable compuesta de tasa de respuesta virológica –definida como nivel de ARN del VHD indetectable o que se reduce en al menos $2 \cdot \log_{10}$ UI/ml desde el inicio– y normalización de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT), y se considera como variable secundaria clave la comparación entre las dos dosis de bulevirtida en términos de niveles virales indetectables, ambas evaluadas a la semana 48.

Entre los pacientes asignados a la pauta aprobada, la media de edad al inicio fue de 44 años, una mayoría eran hombres (61 %) y de raza blanca (84 %). Esas características demográficas difirieron parcialmente en el grupo control: la media de edad fue de 41 años, un 51 % eran hombres y 78 % de raza blanca. En cambio, respecto a la enfermedad, la

población fue bastante homogénea, con características equilibradas entre grupos al inicio: en el de tratamiento inmediato se vio que la media del ARN viral fue de $5,1 \cdot \log_{10}$ UI/ml, la media de ALT fue de 108 U/l, más o menos la mitad tenía antecedentes de cirrosis (47 %) y había recibido tratamiento previo con interferón (53 %), y en torno a dos tercios de los pacientes (63 %) recibió al menos uno de los fármacos indicados frente al VHB, como alguna de las formas de tenofovir (49 %) o entecavir (14 %).

Los resultados virológicos y bioquímicos hasta ahora divulgados (Wedemeyer *et al.*, 2023a), correspondientes a un análisis intermedio a las 48 semanas del tratamiento inmediato y del diferido, reflejan que la variable primaria se verificó en el 45 % de los pacientes del grupo de tratamiento inmediato con 2 mg/día de bulevirtida y en el 48 % en el grupo de mayor dosis, frente a solo el 2 % en el grupo de tratamiento diferido ($p < 0,001$ en las dos comparaciones frente al control). Además, se vio que los niveles de ALT se normalizaron en el 51 %, 56 % y 12 % de los pacientes, respectivamente, lo que revela una diferencia de 39 puntos porcentuales a favor de la posología autorizada para bulevirtida en uso inmediato frente al tratamiento diferido.

De entre las variables secundarias se debe destacar el hallazgo de niveles de ARN del VHD indetectables en el 12 % de los pacientes que recibieron de forma inmediata la dosis de 2 mg/día y en el 20 % con la pauta de 10 mg/día. Si se consideran en conjunto los niveles de ARN viral indetectables y la disminución de dichos niveles $\geq 2 \cdot \log_{10}$ UI/ml respecto al inicio, esa proporción de pacientes asciende hasta el 71 % con la pauta autorizada, limitándose al 4 % con el tratamiento diferido. Sin embargo, en esas primeras 48 semanas de tratamiento no se alcanzaron los niveles indetectables del antígeno HBsAg o un descenso de los mismos $\geq 1 \cdot \log_{10}$ UI/ml, sugiriendo una menor actividad frente al VHB.

Por otro lado, los resultados de los dos ensayos de fase 2 –los referidos en el IPT del fármaco (AEMPS, 2023)– complementan a los anteriores y han sustentado la aprobación del medicamento. El primero de ellos, el estudio de fase 2b **MYR 202**, de diseño multicéntrico (4 centros en Alemania y 12 en Rusia), abierto, aleatorizado y de grupos paralelos, comparó la eficacia y seguridad de tres dosis diarias de bulevirtida (2, 5 y 10 mg) en combinación con tenofovir disoproxilol oral (en adelante, TD) frente a la monoterapia diaria con TD durante 24 semanas; tras ese periodo, todos los pacientes fueron tratados otras 24 semanas con TD en monoterapia.

Dicho estudio incluyó un total de 120 pacientes adultos con hepatitis D crónica, enfermedad hepática compensada y replicación viral activa, bien con cirrosis pese al pretratamiento con interferón (50 %) o bien sin cirrosis, pero no candidatos o refractarios a esa línea previa con interferón; fueron aleatorizados a 4 grupos con distintas dosis de bulevirtida adicionadas a TD o solo TD como grupo control. Las características basales estaban sustancialmente balanceadas entre grupos (edad media de 40 años, 67 % varones, 86 % de raza caucásica, niveles séricos promedio de ALT de 115 U/l), si bien en el brazo de bulevirtida 2 mg/día (n= 28) los niveles de ALT basales eran inferiores, había una mayor proporción de mujeres y el grado de fibrosis fue algo más bajo.

Los resultados (Wedemeyer *et al.*, 2023b) respaldan la superioridad de la adición del nuevo fármaco al tratamiento con TD frente a la hepatitis D. A la semana 24, hubo diferencias estadísticamente significativas a favor de los 3 niveles de dosis de bulevirtida frente a la monoterapia con TD ($p < 0,0001$) en cuanto a la proporción de pacientes con niveles de ARN del VHD indetectables o con reducción $\geq 2 \cdot \log_{10}$ UI/ml frente al inicio: esta variable principal se verificó en el

5 En la semana 15, los pacientes que habían recibido ciclofosfamida comenzaron a recibir azatioprina.

54 % de los pacientes (15/28) tratados con la dosis aprobada del fármaco frente al 3,6 % (1/28) en el grupo control. Asimismo, la tasa de normalización de los niveles de ALT fue del 43 % en el grupo de bulevirtida 2 mg/día y de solo el 7 % en el grupo control. Esa eficacia, no obstante, parece perderse cuando cesa el tratamiento, ya que a las 48 semanas (6 meses después de finalizar la administración de bulevirtida) se observó un rebote de la carga viral tras lo que no se apreciaban diferencias entre grupos, sugiriendo que debían investigarse mayores duraciones del tratamiento o asociaciones con otros fármacos.

Por otro lado, el estudio MYR 203 (N=60) tuvo un diseño parecido, aunque constó de 6 grupos paralelos en los que se comparó el tratamiento con peginterferón α en monoterapia, su asociación con dos dosis distintas de bulevirtida y la bulevirtida 2 mg/día en monoterapia durante 48 semanas y un seguimiento adicional de 24 semanas sin terapia (periodo total de 72 semanas). El pequeño tamaño determinó cierta descompensación en cuanto a las características demográficas y clínicas basales de los pacientes, incluso al respecto de la prevalencia de cirrosis o los niveles de ALT; todos eran elegibles para tratamiento con interferón.

En cualquier caso, y a pesar de que solo 15 pacientes recibieron la pauta apro-

bada del fármaco, los datos apuntan a una eficacia generalmente similar a la comentada para el estudio MYR 202. Tras 48 semanas de tratamiento, hubo una mayor proporción de pacientes con carga viral del VHD indetectable en el grupo de bulevirtida 2 mg/día más peginterferón α (80 %) que en los grupos de bulevirtida o peginterferón solos (13 % en ambos casos), mientras que la normalización de los niveles de ALT fue más frecuente en quienes recibieron bulevirtida en monoterapia (73 %). En la semana 72, o sea, tras 24 semanas de haber cesado el tratamiento, se vio que la asociación de bulevirtida a peginterferón α se mantiene más eficaz en términos de proporción de pacientes con niveles de ARN viral indetectable (53 % vs. 0 % con peginterferón α solo).

Desde el punto de vista de la **seguridad**, se dispone de datos limitados de 6 estudios en que 239 pacientes se han expuesto a bulevirtida, casi 200 durante al menos 4 meses. De ahí se desprende que el fármaco es bien tolerado, siendo las reacciones adversas más comunes durante el tratamiento, en primer lugar, el aumento asintomático, dosis-dependiente y reversible de los niveles séricos de sales biliares (esperable por su mecanismo de acción), que representan más de un tercio del total de reacciones adversas notificadas; y, en segundo, las reacciones

en el lugar de inyección, tales como hinchazón, enrojecimiento, irritación, picor o dolor local, más probables si la inyección se hace en un lugar inadecuado o se desvía accidentalmente a tejidos blandos. Cefalea, prurito y eosinofilia son otras de las reacciones adversas frecuentemente asociadas al uso del bulevirtida, aunque no parecen provocar secuelas clínicas.

En líneas generales, la incidencia de eventos adversos es independiente de la presencia o no de cirrosis y aumenta con la dosis de bulevirtida. Ninguna reacción adversa grave se ha asociado con el fármaco, habiéndose notificado con mayor frecuencia la exacerbación de la hepatitis tras la interrupción del tratamiento, posiblemente relacionada con el rebote virológico después de suspender su uso. Se desconoce el perfil toxicológico en pacientes con enfermedad hepática descompensada, insuficiencia renal moderada-severa, coinfección por VHC o VIH, en niños o en adultos de > 65 años. Finalmente, se ha descrito la aparición de anticuerpos anti-fármaco en el 20-60 % de los pacientes tras 6 meses de tratamiento (proporción variable si se coadministra con interferón), si bien por ahora no hay evidencia de una relación causal entre la inmunogenicidad de bulevirtida y una variación de su eficacia o seguridad.

Aspectos innovadores

El nuevo fármaco es un lipopéptido lineal de 47 aminoácidos derivado de la proteína L de superficie del virus de la hepatitis B, que tiene la capacidad de unirse e inactivar específicamente al polipéptido cotransportador de sodio-taurocolato (NCTP), un receptor transmembrana expresado en la cara basolateral de los hepatocitos que es esencial en la entrada tanto del VHB como del VHD. Se comprende, pues, que mediante la inactivación del NCTP, el fármaco inhibe la infección hepática por ambos virus y limita la capacidad del VHD para replicarse, reduciendo

los síntomas de la enfermedad. El medicamento, designado como **huérfano**, ha sido aprobado para el tratamiento diario por vía subcutánea (2 mg/día) de la infección crónica por el virus de la hepatitis delta (VHD) en pacientes adultos positivos para el ARN de dicho virus en plasma (o suero) con enfermedad hepática compensada.

Esa autorización se ha basado en los resultados –preliminares y recientemente divulgados– de un estudio de fase 3 todavía en marcha que aporta la evidencia más robusta. Considerado de

adecuado diseño por la EMA (aleatorizado, multicéntrico, controlado y abierto), dicho estudio ha demostrado en pacientes con infección por VHD y hepatopatía compensada (N= 150), con o sin cirrosis, que el inicio inmediato de la pauta aprobada de bulevirtida es significativamente más eficaz que el tratamiento diferido (retrasado unos 6 meses). Así, tras 48 semanas de administración (algo menos de 1 año), la variable principal compuesta de respuesta virológica –niveles indetectables de ARN viral o reducción desde el inicio de $\geq 2 \cdot \log_{10}$ UI/ml– y bioquímica –normalización de niveles de ALT– se

confirmó en el 45 % de los pacientes del grupo tratamiento inmediato frente a solo el 2 % en el grupo control de tratamiento diferido ($p < 0,001$). Consideradas las variables por separado, el tratamiento inmediato conseguía que en hasta el 12 % de los pacientes del grupo se hiciera indetectable la carga viral (vs. 0 % con el control) y en más de la mitad se normalizaran los niveles de ALT (51 % vs. 12 % con terapia diferida), constatándose una diferencia estadísticamente significativa de 39 puntos porcentuales a favor del uso temprano del fármaco. Sin embargo, bulevirtida no induce la misma eficacia antiviral frente al VHB.

Conviene subrayar que la previa *autorización condicional* del medicamento se sustentó en los resultados de dos estudios aleatorizados de fase 2 y menor tamaño, que respaldan la eficacia de bulevirtida. Uno de ellos, de diseño multicéntrico, abierto y de grupos paralelos, enroló a 120 adultos con hepatitis D crónica compensada y replicación viral activa, con o sin cirrosis (pretratada o no con interferón), y demostró que la adición de bulevirtida al tratamiento diario con tenofovir disoproxilol es significativamente más eficaz que la monoterapia con TD (grupo control sin tratamiento para el VHD). Tras 6 meses de terapia combinada, más de la mitad de los pacientes (54 %) tenía niveles indetectables de ARN viral o reducción respecto al inicio de $\geq 2 \cdot \log_{10}$ UI/ml, frente a < 4 % en el grupo control; también se observó una superior tasa de normalización de niveles de ALT (43 % vs. 7 %). Sin embargo, la eficacia de bulevirtida parece reducirse al cesar el tratamiento, con un rebote de la carga viral tras 6 meses desde su interrupción.

El segundo estudio de fase 2 (N= 60) vino a respaldar los hallazgos de eficacia: tras casi 1 año de administración combinada de bulevirtida con peginterferón α , hasta el 80 % de los pacientes alcanza niveles indetectables de carga viral del VHD, cifra muy superior a la conseguida con

bulevirtida o con peginterferón solos (13 %); la normalización de los niveles de ALT es más común con la monoterapia con bulevirtida (73 %).

Por otro lado, a la vista de los datos de seguridad disponibles, el nuevo fármaco parece tener un perfil toxicológico relativamente benigno, sin reacciones adversas graves asociadas. Su uso se relaciona con una alta incidencia (en más de 1 de cada 3 pacientes) de aumentos reversibles y asintomáticos de los niveles séricos de sales biliares, esperables por su efecto farmacodinámico, y por reacciones en el lugar de inyección; en menor medida, pueden aparecer cefalea, prurito o eosinofilia, todas leves-moderadas y dependientes de la dosis. Se desconoce, no obstante, el impacto clínico de la aparición de anticuerpos anti-fármaco (en el 20-60 %), y aún debe definirse su seguridad en varios grupos de pacientes (por ejemplo, adultos mayores o con enfermedad hepática descompensada).

Como principal limitación de la evidencia disponible se puede destacar el uso de variables subrogadas de mucha menor relevancia clínica que otros parámetros como la incidencia de insuficiencia, carcinoma o trasplante hepático, mortalidad por hepatopatía o por cualquier causa. Sin embargo, la selección de las variables intermedias se considera aceptable por la complicación para demostrar esos criterios más robustos dada la duración y el tamaño limitado de los estudios, y por el hecho de que la elevación de ALT –relacionada con la mayor viremia– es indicativa de necrosis e inflamación, de modo que su normalización reduce la velocidad de progresión a cirrosis. También hay que tener en cuenta que la posología autorizada (2 mg/día) podría considerarse subóptima: se ha investigado la pauta de 10 mg/día (por ejemplo, en la terapia diferida usada como control en el ensayo de fase 3) con la observación de cierta relación dosis-respuesta que podría asociarse con

mayor eficacia, pudiendo ser preferible, aún a costa de una peor seguridad, en ciertos pacientes que no mejoran con dosis más bajas (AEMPS, 2023).

Por tanto, la demostración de eficacia no es demasiado sólida ni se ha determinado en pacientes con enfermedad hepática descompensada, pero conviene recordar dos cuestiones: i) se trata de un contexto de hepatitis viral crónica y grave (que se estima que afectaría a entre 5000 y 7000 personas en España) para la que no se ha establecido firmemente un beneficio clínico ni se ha autorizado ningún tratamiento, donde solo se ha visto efecto antiviral de peginterferón como única terapia recomendada por las guías clínicas; y ii) la respuesta virológica y/o bioquímica clínicamente relevante es muy escasa en pacientes con hepatitis D crónica sin tratamiento específico, lo cual puede resaltar los resultados comentados para bulevirtida.

En definitiva, es el primer fármaco indicado en la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis D y comporta una innovación mecanística importante que aborda una necesidad médica no cubierta. Pese a que no se ha probado su impacto en variables clínicas como la progresión de la enfermedad, trasplante hepático o mortalidad, se espera que induzca una respuesta virológica notable (negativización de ARN viral) asociada a una reducción de los niveles séricos de ALT, medida indicativa de reducción de la necroinflamación como causa de progresión de la fibrosis hepática. Bulevirtida aportará un beneficio clínico duradero en el tiempo, pero sin tratarse de un tratamiento erradicador, como sería deseable: por el rebote observado en la carga viral cierto tiempo tras su interrupción, se desconoce la duración óptima del tratamiento, que se debería continuar mientras se asocie a un beneficio clínico⁶. Como principal hándicap para su uso real y la capacidad de modificar la terapéutica estándar hay

6 Se trataría de una estrategia de tratamiento continuo de duración indefinida, como la que se realiza con análogos de nucleósidos/nucleótidos frente a la hepatitis B crónica o la infección por VIH, pero bien diferente a la terapia de duración finita que induce una respuesta virológica sostenida tras su fin, como se hace en el tratamiento con peginterferón en la hepatitis B crónica o con los nuevos antivirales disponibles frente a la hepatitis C crónica.

que aludir a la limitación de su financiación a *pacientes con fibrosis hepática significativa refractarios o no candida-*

tos a la terapia usada en práctica clínica habitual y el hecho de que su administración –diaria– se debe hacer por

ahora a nivel hospitalario, lo que puede dificultar notablemente la adherencia a muchos pacientes.

Valoración

Bulevirtida

▼ **HEPCLUDEX®** (Gilead)

Grupo Terapéutico (ATC): J05AX28. ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA. OTROS ANTIVIRALES.

Indicaciones autorizadas: tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis delta (VHD) en pacientes adultos positivos para ARN del VHD en plasma (o en suero) con enfermedad hepática compensada.

INNOVACIÓN IMPORTANTE
(***)

Aportación sustancial a la terapéutica estándar.

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Hepcludex® (bulevirtida). 2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201446001/FT_1201446001.html.pdf.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de bulevirtida (Hepcludex®) en hepatitis delta (VHD). PT 136-2023/V1/02062023. 2023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-136-2023-Hepcludex-bulevirtide.pdf>.

European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2017; 67: 370-98.

European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. *J Hepatol*. 2023; 79(2): 433-60. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.05.001.

European Medicines Agency (EMA). Hepcludex®. European Public Assessment Report (EPAR). 2020. EMA/326446/2020. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hepcludex-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Fernández Moriano C. Hepatitis virales. *Panorama Actual Med*. 2019; 43(425): 736-758.

Rizzetto M, Niro GA. Myrcludex B, a novel therapy for chronic hepatitis D? *J Hepatol*. 2016; 65(3): 465-6. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.06.014.

Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto MR, Blank A, Andreone P, Bogomolov P et al. A Phase 3, Randomized Trial of Bulevirtide in Chronic Hepatitis D. *N Engl J Med*. 2023a; 389(1): 22-32. DOI: 10.1056/NEJMoa2213429.

Wedemeyer H, Schöneweis K, Bogomolov P, Blank A, Voronkova N, Stepanova T et al. Safety and efficacy of bulevirtide in combination with tenofovir disoproxil fumarate in patients with hepatitis B virus and hepatitis D virus coinfection (MYR202): a multicentre, randomised, parallel-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2023b; 23(1): 117-29. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00318-8.