

Pérdida de HBsAg con tenofovir disoproxil fumarate (TDF) y peginterferon alfa-2a (PEG) en Infección crónica por VHB (HCB): Resultados de un ensayo controlado aleatorizado

CONGRESO ANUAL Asociación Española para el Estudio del Hígado

Maria Buti¹, Sang Hoon Ahn², Xiaoli Ma³, Florin A. Caruntu⁴, Won Young Tak⁵, Magdy Elkashab⁶, Wan-Long Chuang⁷, Fehmi Tabak⁸, Rajiv Mehta⁹, Joerg Petersen¹⁰, Eduardo Martins¹¹, Phillip Dinh¹¹, Amorena Corsa¹¹, Prista Charuworn¹¹, Mani Subramanian¹¹, John G. McHutchison¹¹, Giovanni Gaeta¹², George V. Papatheodoridis¹³, Robert Flisiak¹⁴, Henry Lik-Yuen Chan¹⁵, Patrick Marcellin¹⁶

¹Hospital Universitari Vall d'Hebron and Ciberehd, Barcelona, Spain; ²Yonsei University College of Medicine, Seoul, South Korea; ³Drexel University College of Medicine, Philadelphia, PA; ⁴National Institute for Infectious Diseases "Prof Dr Matei Bals", Bucharest, Romania; ⁵Kyungpook National University Hospital, Daegu, South Korea; ⁶Toronto Liver Centre, Ontario, Canada; ⁷Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital, Kaohsiung, Taiwan; ⁸Istanbul University Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey; ⁹Liver Clinic, Surat, India; ¹⁰University of Hamburg, Germany; ¹¹Gilead Sciences Inc., Foster City, CA; ¹²Second University of Naples, Italy; ¹³Athens University Medical School, Athens, Greece; ¹⁴Medical University of Bialystok, Poland; ¹⁵The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR, Peoples Republic of China; ¹⁶Hôpital Beaujon, Université Paris-Diderot, Clichy, France

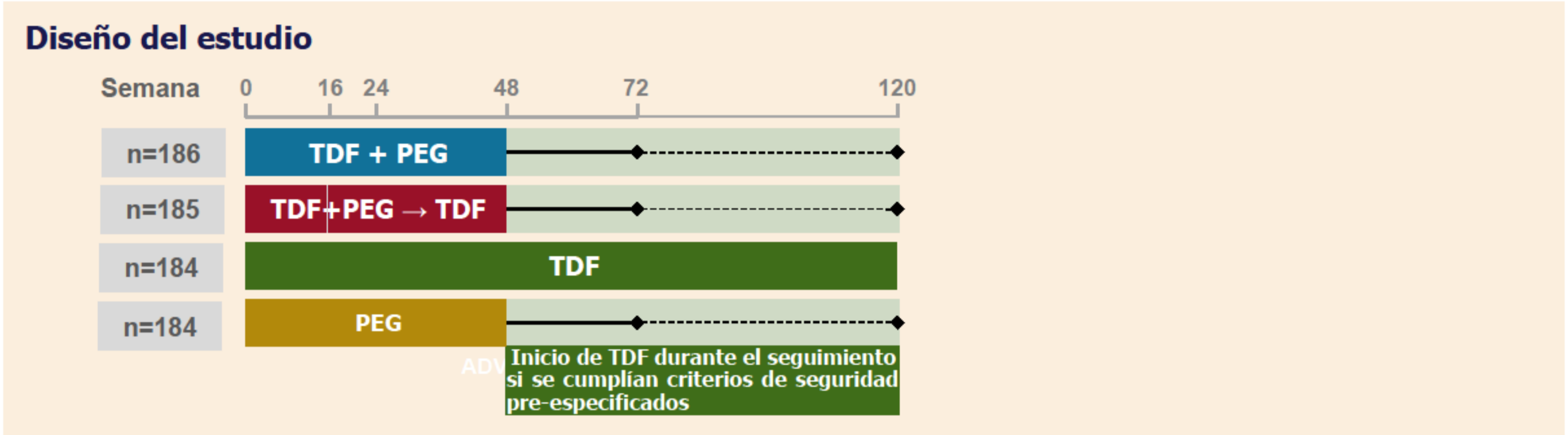
Introducción

- La pérdida del HBsAg durable es el objetivo principal del tratamiento en pacientes con infección crónica por VHB (HCB)
- Los porcentajes de pérdida de HBsAg en pacientes con HCB tratados con análogos de nucleós(t)idos (ANUCs) ó con peg-Interferon (PEG) son relativamente bajos ¹
- Estudios previos del tratamiento combinado de PEG + ANUCs no han sido concluyentes

Objetivo

- Determinar las tasas de pérdida de HBsAg con un tratamiento limitado en el tiempo de tenofovir disoproxil fumarate (TDF) combinado con PEG (peginterferon alfa-2a) en comparación con cualquiera de los dos tratamientos aislados en pacientes con HCB sin fibrosis avanzada o cirrosis

Métodos



- Ensayo en fase abierta aleatorizado, controlado (N=740)
 - Estratificado por el estado del HBeAg y genotipo de VHB en el screening
- Criterios de inclusión
 - HBeAg+ y ADN VHB ≥20,000 UI/mL
 - HBeAg- y ADN VHB ≥2,000 UI/mL
 - ALT >54 y ≤400 U/L (hombres); ALT >36 y ≤300 U/L (mujeres)
 - No fibrosis en puentes o cirrosis en biopsia hepática o elastometría de transición

Criterios de valoración

- Primario
 - Pérdida de HBsAg a la semana 72
 - Comparación de la superioridad de TDF+PEG (48 semanas) vs. patrón oro TDF (continuamente) o PEG (48 semanas)
- Secundarios
 - Comparación de superioridad en la pérdida de HBsAg : TDF + PEG (16 semanas) y TDF (32 semanas) vs patrón oro TDF (continuamente) o PEG (48 semanas)
 - Seroconversión HBsAg
 - Descenso de HBsAg desde el basal
 - AND VHB <15 UI/mL
 - Pérdida de HBeAg y seroconversión
 - Análisis de resistencia (brazos con TDF)

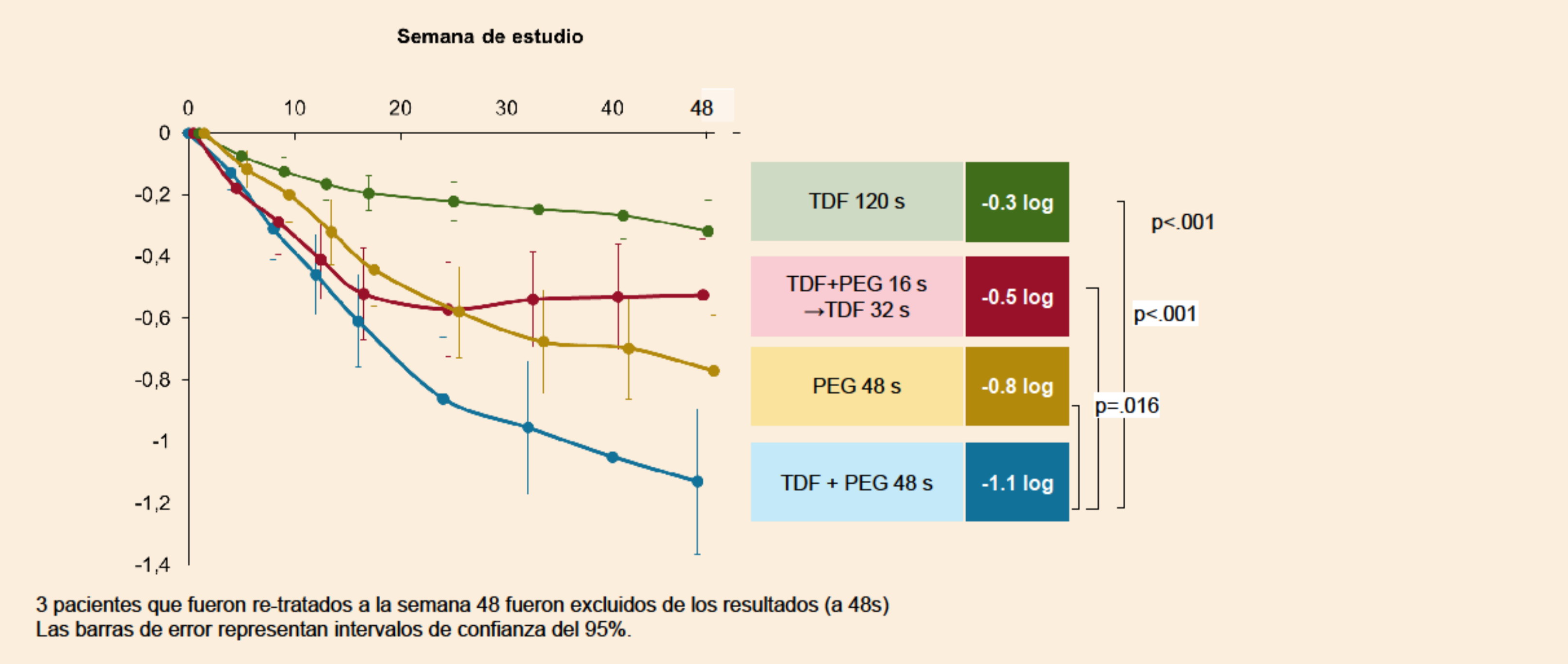
Resultados

Características basales

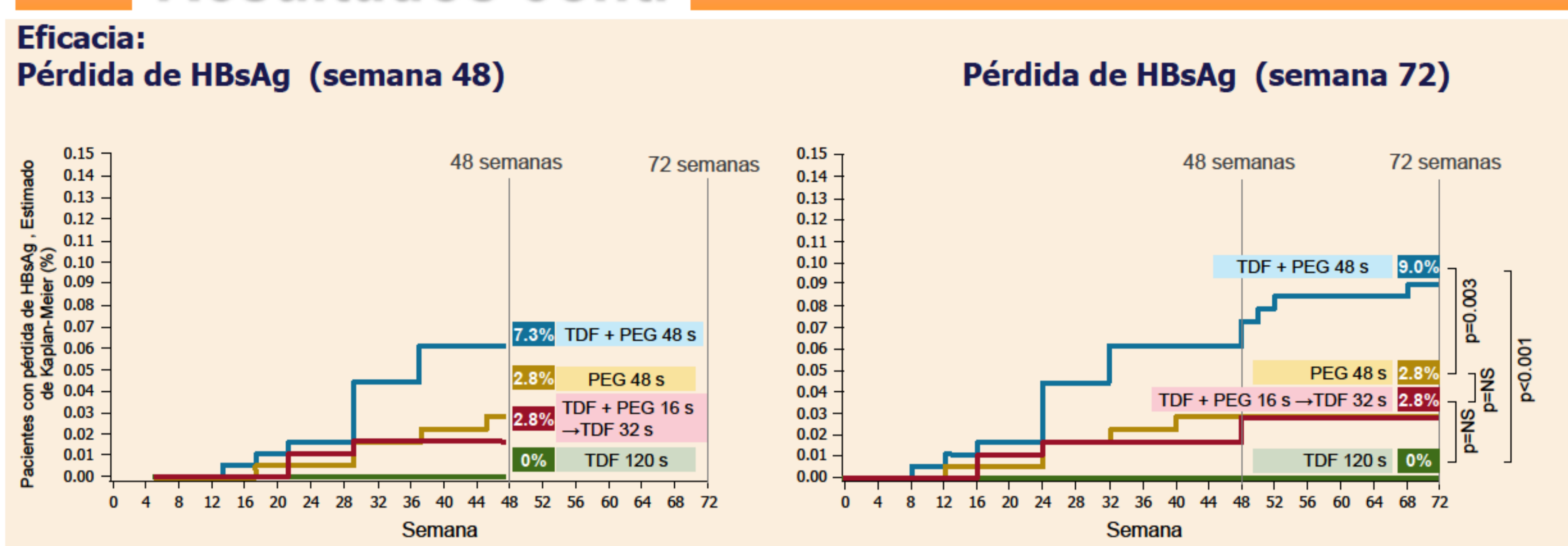
	TDF+PEG 48 s n=186	TDF+PEG 16 s →TDF 32 s n=184	TDF 120 s n=185	PEG 48 s n=185
Edad media, años	38	37	36	38
Hombres, %	68	65	65	64
Asiáticos, %	76	73	76	74
Genotipo, n (%)				
A	17 (9)	16 (9)	14 (8)	14 (8)
B	50 (27)	51 (28)	49 (27)	53 (29)
C	78 (42)	79 (43)	78 (42)	79 (43)
D	39 (21)	36 (20)	41 (22)	38 (21)
E-H	2 (1)	2 (1)	3 (2)	1 (<1)
HBeAg positivo, n (%)	108 (58)	106 (58)	110 (60)	108 (58)
Media del ADN VHB, log ₁₀ UI/mL (DE)	7.1 (1.5)	7.1 (1.5)	7.0 (1.5)	6.9 (1.6)
Media de HBsAg, log ₁₀ UI/mL (DE)	3.9 (0.8)	3.8 (0.8)	3.9 (0.8)	3.8 (0.8)
Media de ALT, U/L (DE)	121.2 (180.8)	112.2 (94.4)	100.9 (67.7)	106.6 (91.5)

Todas las características basales fueron similares entre los grupos (p>0.05).

Eficacia: Cambios durante el tratamiento en niveles de HBsAg a la semana 48



Resultados cont.



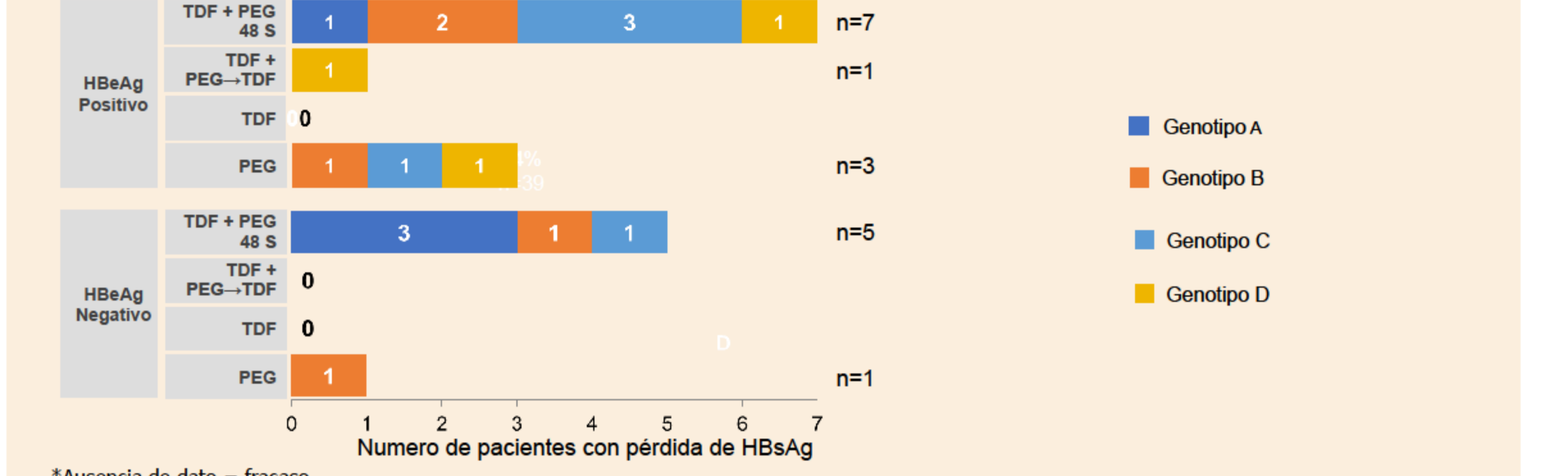
- 7 pacientes tuvieron seroconversión del HBsAg en o después de la semana 48 (4 [TDF + PEG 48 s], 3 [TDF + PEG 16 s →TDF 32 s])
 - 5/7 tuvieron ≤1 semana de tratamiento tras las pérdida de HBsAg

Eficacia: Semana 48 y semana 72

	Brazo A		Brazo B		Brazo C		Brazo D	
	TDF+PEG 48 s n=186	TDF+PEG 16 s →TDF 32 s n=184	TDF 120 s n=185	PEG 48 s n=185	S 48	S 72	S 48	S 72
Pérdida de HBs, % (Estimado de Kaplan-Meier)	7.3	9.0*	2.8	2.8*	0	0*	2.8	2.8*
Pérdida de HBsAg, % (Modelo de Markov, 2 estados)	7.3	6.8†	2.3	1.1†	0	0†	2.8	2.8†
Seroconversión HBsAg, % (Estimado de Kaplan-Meier)	5.7	8.0†	0.6	0.6	0	0†	2.3	2.9†

*p<.0001 (Brazo A vs D); p=0.003 (A vs D); p=NS (B vs C); p=NS (B vs D) mediante log-rank test.
†p=NS (A vs C); p=NS (A vs D); p=NS (B vs C); p=NS (B vs D) mediante test chi-cuadrado
‡p<.0001 (A vs C); p=0.005 (A vs D) mediante log-rank test.

Eficacia: Pérdida de HBsAg según estado de HBeAg y genotipo a la semana 72*



Eficacia: Semana 48 y semana 72

	Brazo A		Brazo B		Brazo C		Brazo D	
	TDF+PEG 48 s n=186	TDF+PEG 16 s →TDF 32 s n=184	TDF 120 s n=185	PEG 48 s n=185	S 48	S 72	S 48	S 72
ADN VHB <15 UI/mL, % (Dato ausente = fracaso)	68.8	7.0†	71.2	3.3	60.5	71.9†	21.1	3.2†
Pérdida de HBeAg, % (Dato ausente = fracaso)	25.9	29.6†	20.0	24.8	8.3	14.7†	13.2	25.5†
Seroconversión HBeAg, % (Dato ausente= fracaso)	23.1	25.0	19.0	23.8	8.3	12.8	12.3	24.5

* Re-tratamiento con TDF = fracaso; †p<.01 (Arm A vs C); p=NS (A vs D); ‡p=0.009 (A vs C); p=NS (A vs D); §p=0.025 (A vs C); p=NS (A vs D).

- 31/740 (4.3%) fueron candidatos para el análisis genotípico de resistencia en la semana 72
- No se observaron cambios en las regiones conservadas con los regímenes que contenían TDF

Seguridad global

	TDF + PEG 48 s n=186		TDF + PEG 16 s →TDF 32 s n=184		TDF 120 s n=185	PEG 48 s n=185	
	No	Si	No	Si	No	No	Si
Re-tratamiento con TDF, n (%)	100 (54)		100 (54)		N/A	112 (61)	
Abandono, n	32	2	31	6	26	30	2
Abandono debido a AA, n/N (%)	8/186 (4)	1/100 (1)	4/184 (2)	1/100 (1)	0/185 (0)	14/185 (8)	0/112 (0)
AAG, n/N (%)	21/186 (11)	7/100 (7)	18/184 (10)	3*/100 (3)	12/185 (7)	18/185 (10)	5/112 (5)
AA Grado 3-4, n/N (%)	26/186 (14)	5/100 (5)	17/184 (9)	5/100 (5)	11/185 (6)	27/185 (15)	6/112 (5)

- Un paciente tuvo encefalopatía hepática grado 1 con elevación de ALT tras la discontinuación del fármaco que se resolvió con el re-tratamiento con TDF
- No hubo muertes durante el estudio

Conclusiones

- El tratamiento con la combinación de TDF y PEG durante 48 semanas alcanzó porcentajes de pérdida de HBsAg superiores a los alcanzados con cualquiera de ambos tratamientos en monoterapia, en pacientes con HCB sin cirrosis
 - La duración del tratamiento con PEG es importante
- La combinación TDF + PEG fue bien tolerada

PERSPECTIVAS FUTURAS

- El tratamiento de consolidación después de la pérdida de HBsAg podría ser importante
- Identificar las características de los pacientes asociadas a la respuesta

Referencias:

1. Petersen J. EASL Special Conference (HBV), Athens, Greece, 2014.

