



MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

ORGANIZA:



Universidad
de Alcalá


Asignatura: Hepatitis virales

“Nuevas opciones terapéuticas en Hepatitis B”

Sabela Lens

Hospital Clínic de Barcelona,
IDIBAPS, Universidad de BARCELONA, CIBERehd

Hepatitis B: Caso Clínico

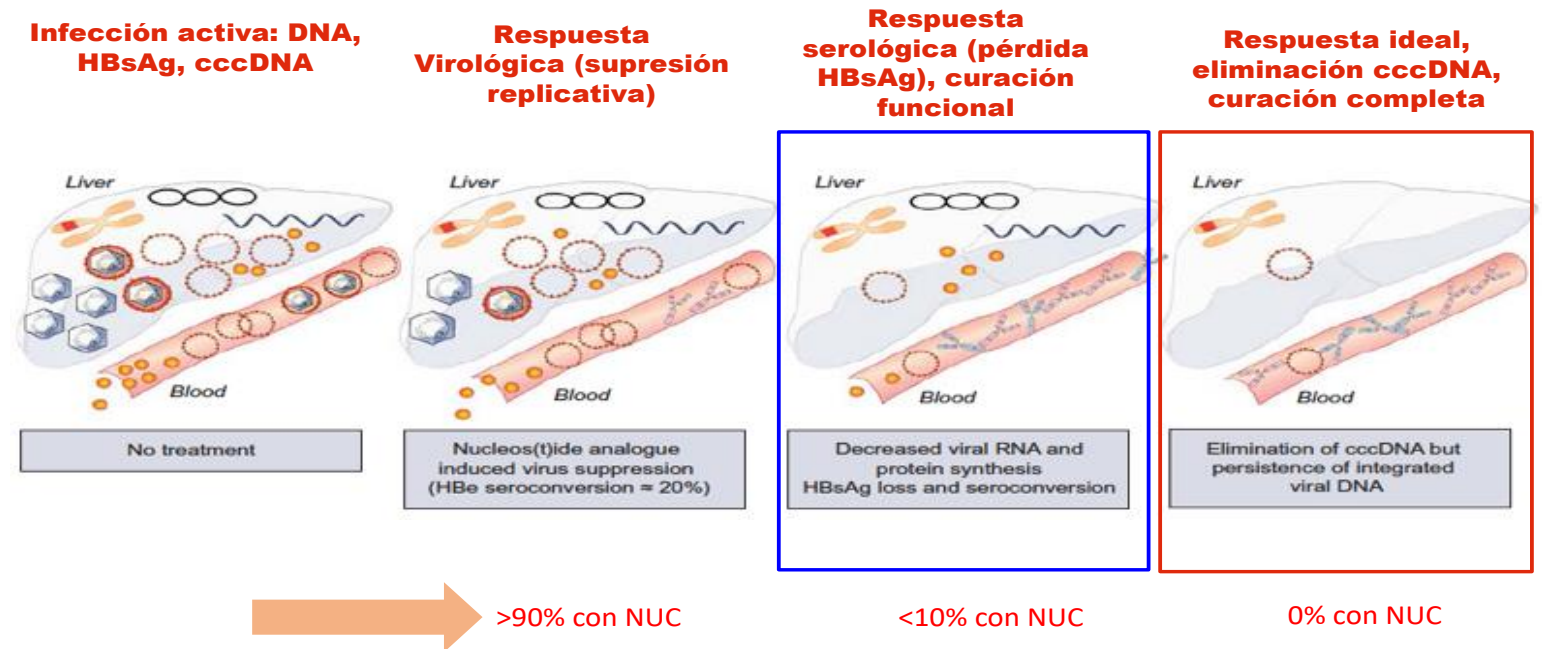
Mujer 57 años	
AST (UI/L)	50
ALT (UI/L)	98
Bilirrubina (mg/dL)	0.8
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	250
PT (%)	99
HBsAg	positivo
HBeAg	negativo
anti-HBeAg	positivo
DNA-VHB	400300
Fibroscan / Ecografía abd	Sin fibrosis avanzada

Hepatitis Crónica HBeAg-negativo

Criterio de tratamiento antiviral?
Cómo definimos respuesta?
Cuándo suspender el tratamiento?

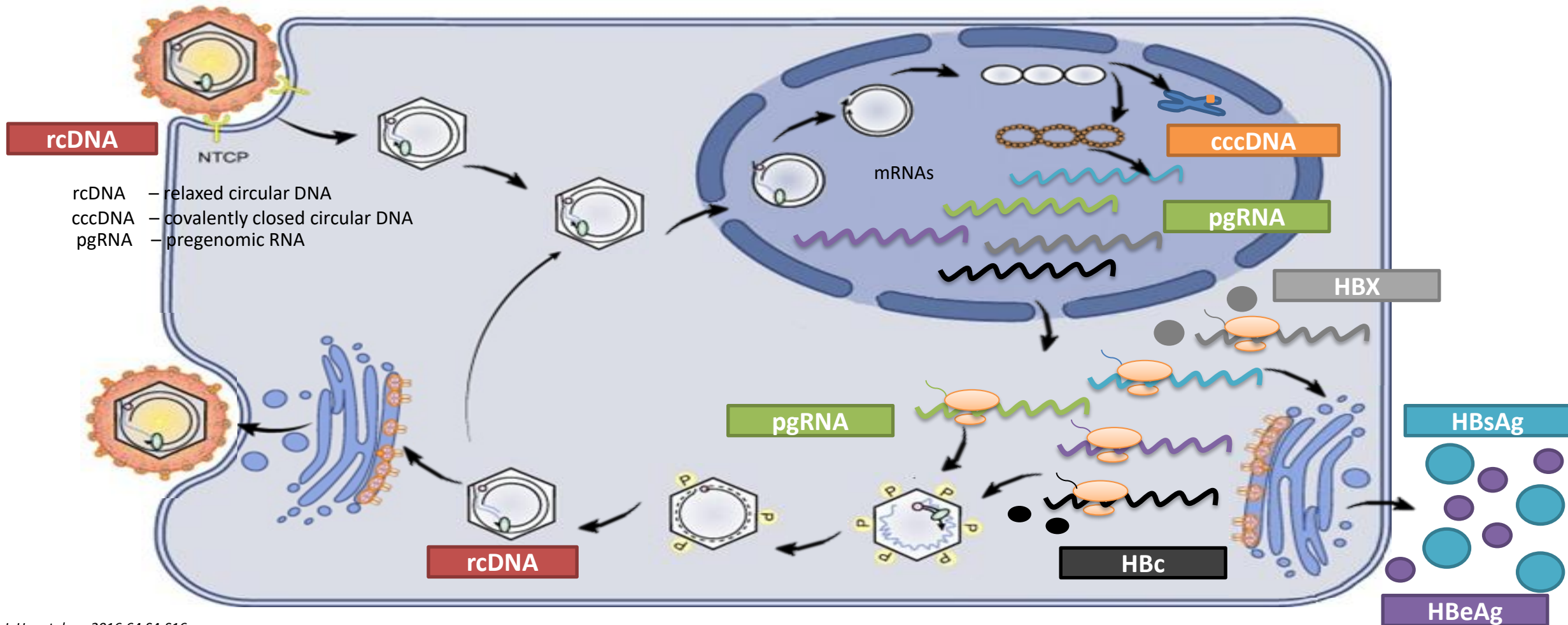
Concepto de respuesta virológica y curación en Hepatitis B

Normalización ALT
 Negativización DNA-VHB
 HBeAg (-)
 HBsAg (-)
 +anti-HBs
 cccDNA??

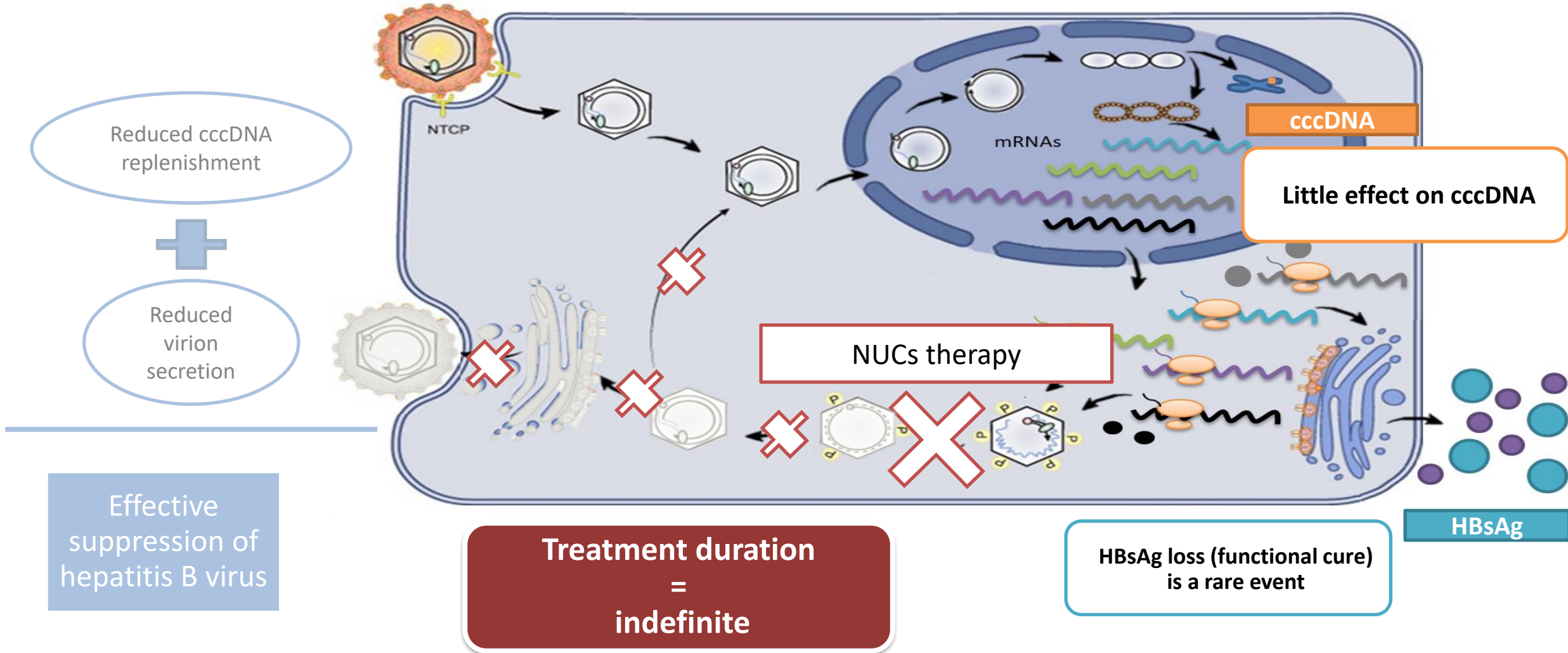


Curación funcional: HBsAg- (con o sin anti-HBs) con DNA-VHB indetectable

Ciclo de vida Virus Hepatitis B



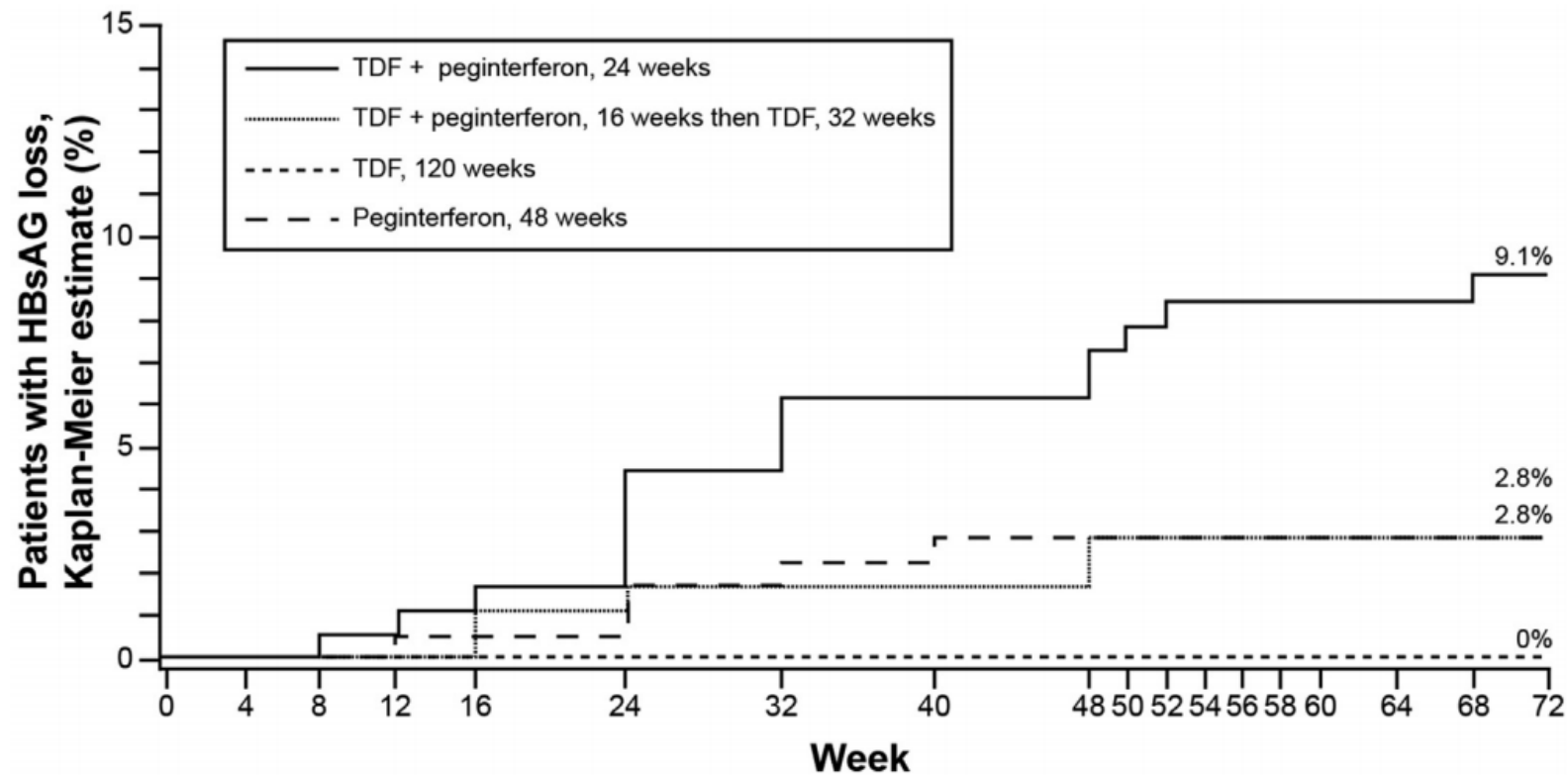
Ciclo de vida Virus Hepatitis B



¿Cómo podemos alcanzar mayor tasa de curación funcional?

Interferón pegilado + Análogos Nucleós(t)idos (ANs)

n=740 → A: TDF+PegIFN x 24s vs (B) TDF+PegIFN x 16s + TDF 32s vs (C) TDF x24s vs (D) PegIFN x 48s

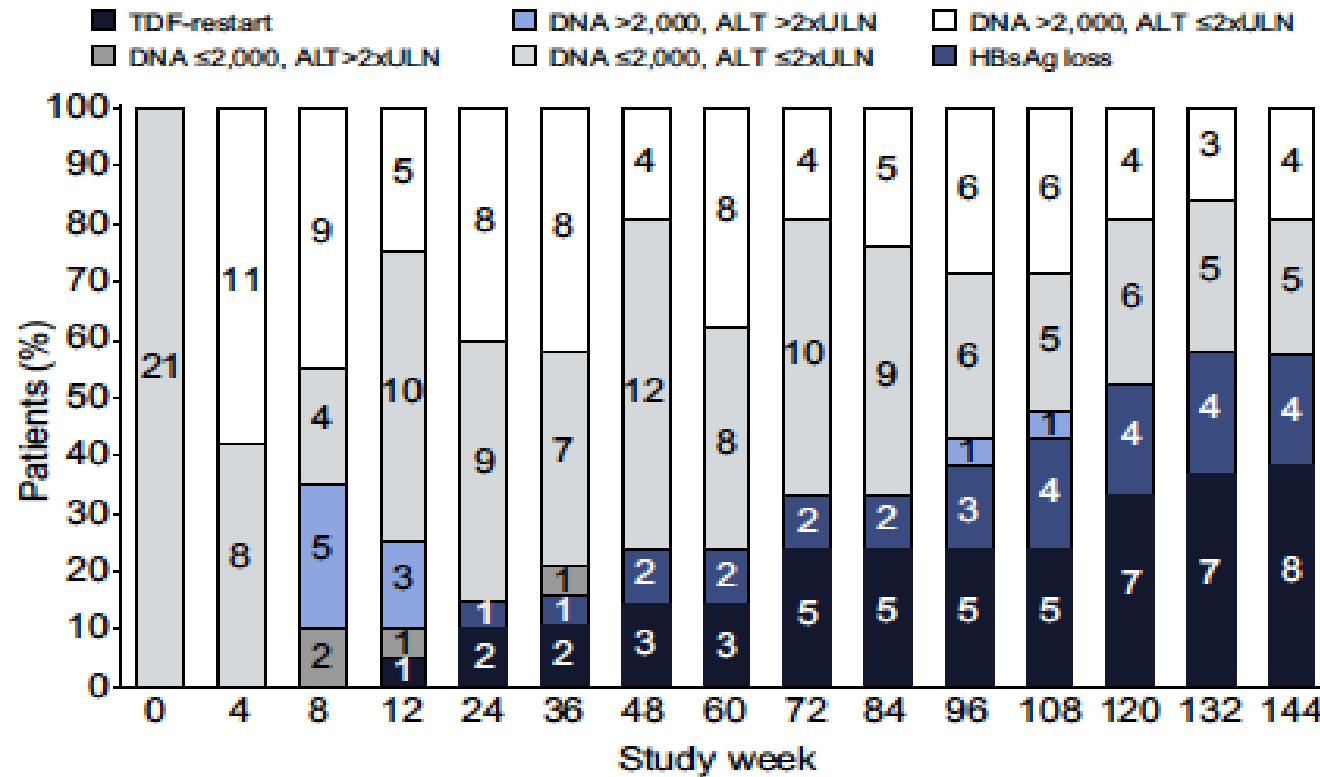


Marcellin et al, Gastroenterology 2016

Suspensión tratamiento antiviral ANs

Discontinuation of NAs in selected non-cirrhotic HBeAg-negative patients who have achieved long-term (3 years) virological suppression under NA(s) may be considered if close post-NA monitoring can be guaranteed (Evidence level II-2, grade of recommendation 2).

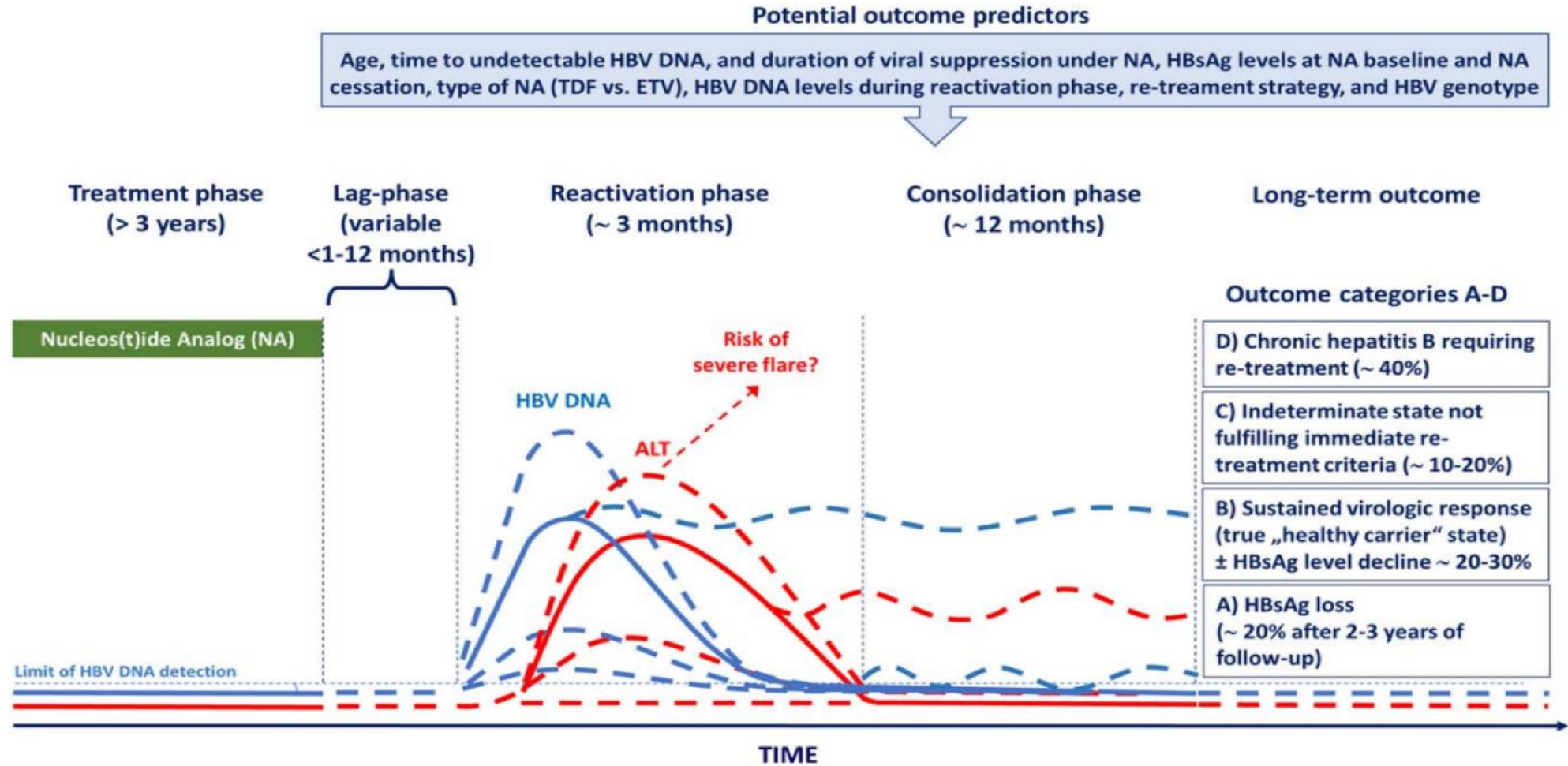
EASL clinical guidelines, J Hepatol 2017



N=21
3 years FU
62% off-therapy
19% HBsAg loss

Berg et al, J Hepatol 2017

Suspensión tratamiento AN



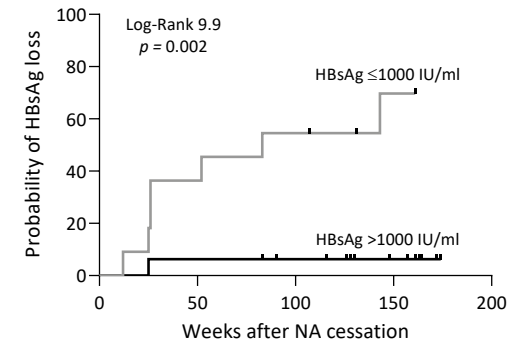
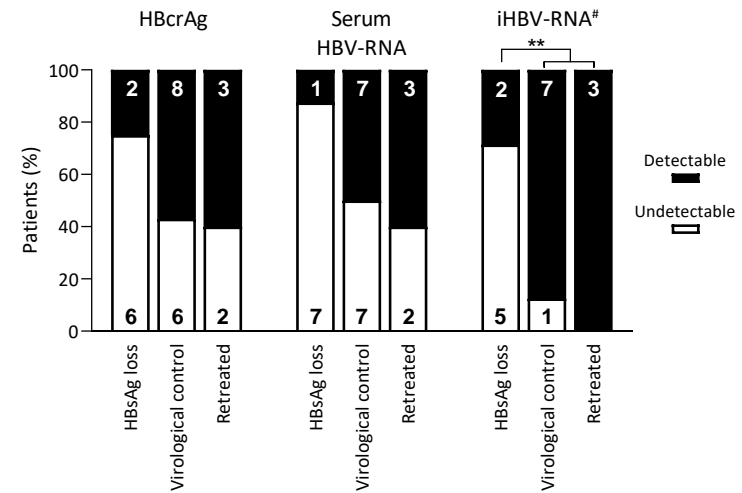
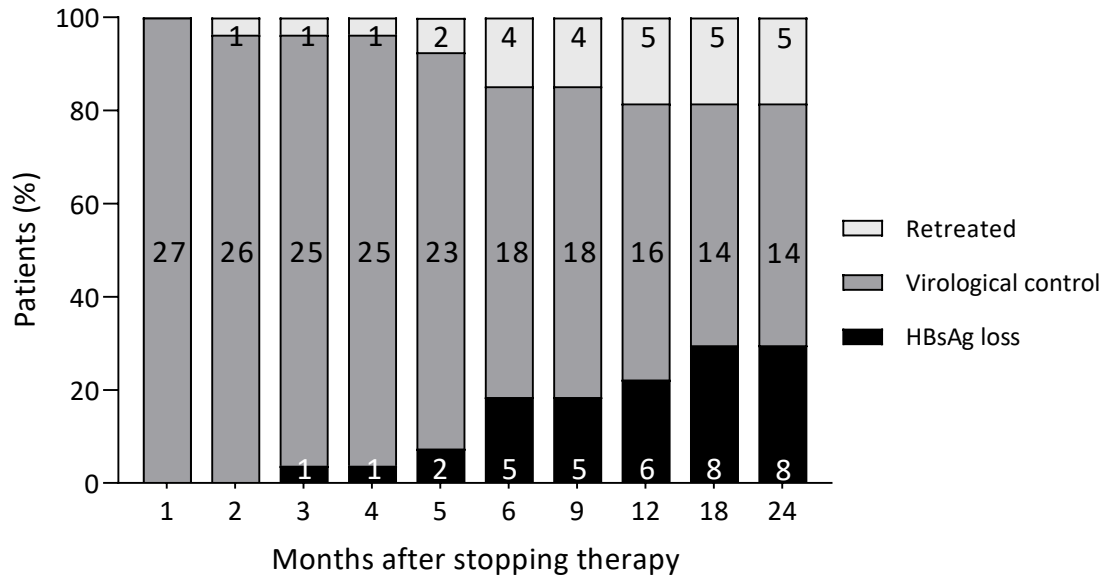
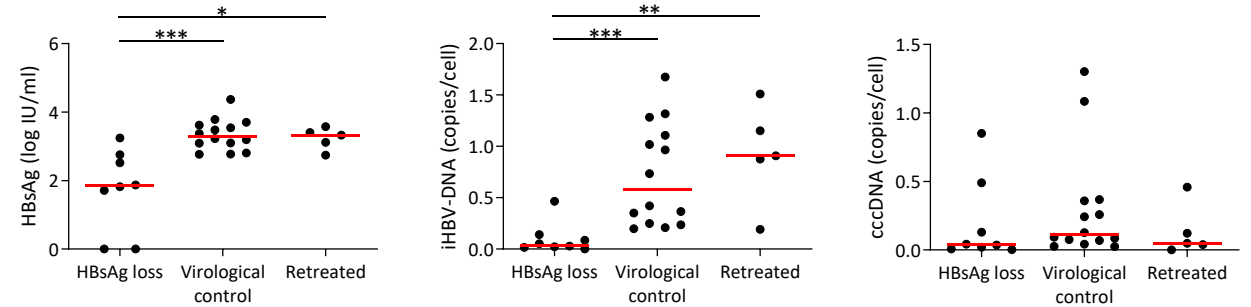
LAMPERTICO AND BERG HEPATOLOGY, 2018

Suspensión tratamiento AN

Estudio unicéntrico prospectivo:

27 pacientes HBeAg-negativo, sin CH, tto AN >3 años

- Marcadores virológicos en suero y tejido hepático
- Respuesta células T específica contra el VHB

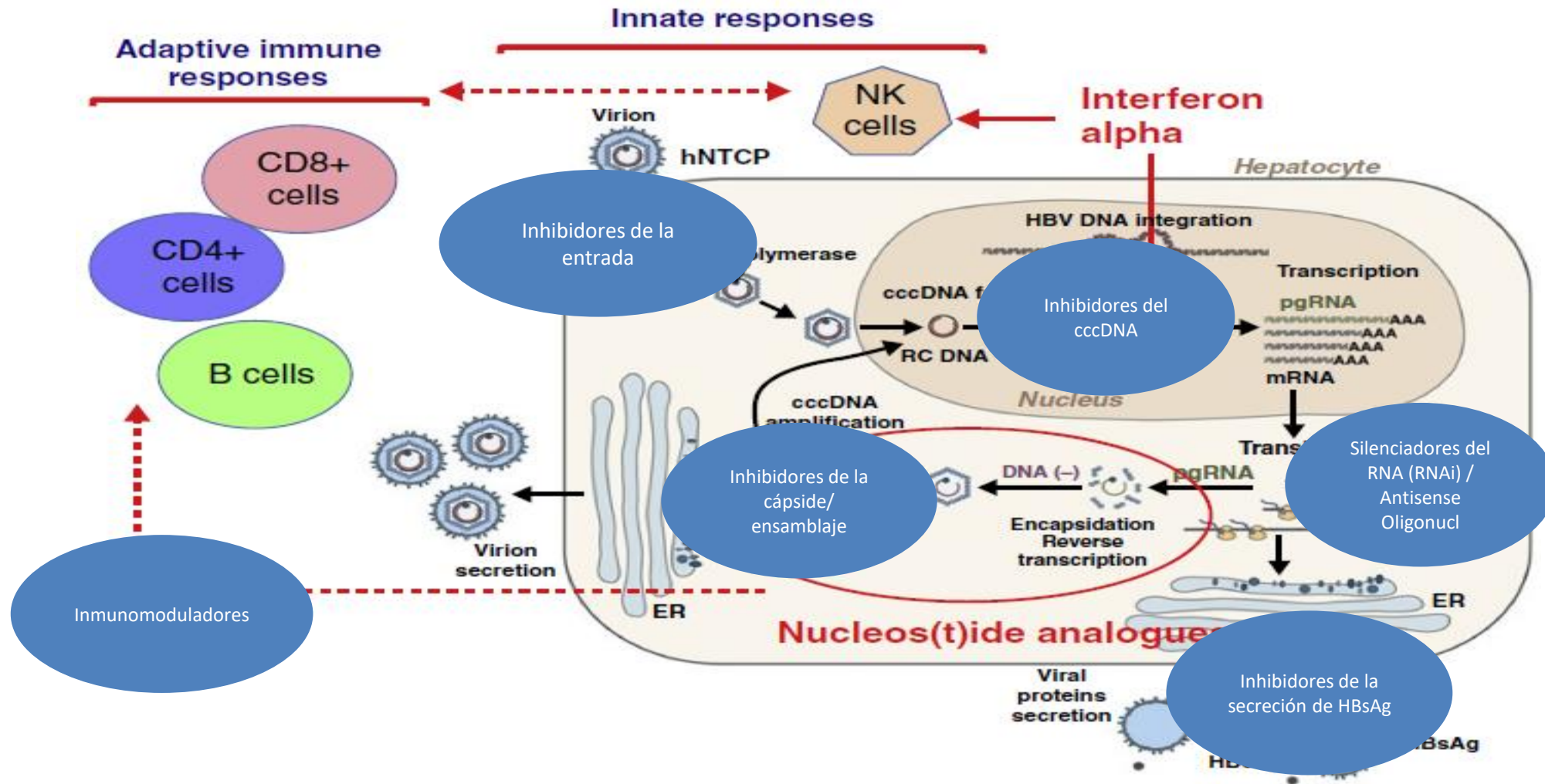


Se	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-
88%	79%	64%	94%	4.16	0.16

García-López M and Lens S et al. J Hepatology 2021

¿Cómo actúan los (nuevos) tratamientos contra VHB?

Nuevas dianas terapéuticas



Adapted from Zoulim et al, Curr Opin Virology 2016; Durantel & Zoulim F, J Hepatol 2016

Guía práctica de los ensayos clínicos en Hepatitis B



Endpoint del estudio:



Diseño del estudio:



Criterios de inclusión:



Fármaco del estudio:

Guía práctica de los ensayos clínicos en Hepatitis B



Endpoint del estudio:

- Curación funcional
- Control Viroológico
- Cambios en biomarcadores



Diseño del estudio:

- Monoterapia o combinación
- Pbo / Peg IFN / ANs / suspensión ANs
- Terapia secuencial
- Duración / seguimiento



Criterios de inclusión:

- Hepatitis crónica
- Naïve o tratados con ANs
- HBeAg + o –
- qHBsAg
- DNA-VHB o ALT
- No poblaciones *especiales*



Fármaco del estudio:

- Vía administración
- Seguridad

Biomarcadores VHB

Antígenos:

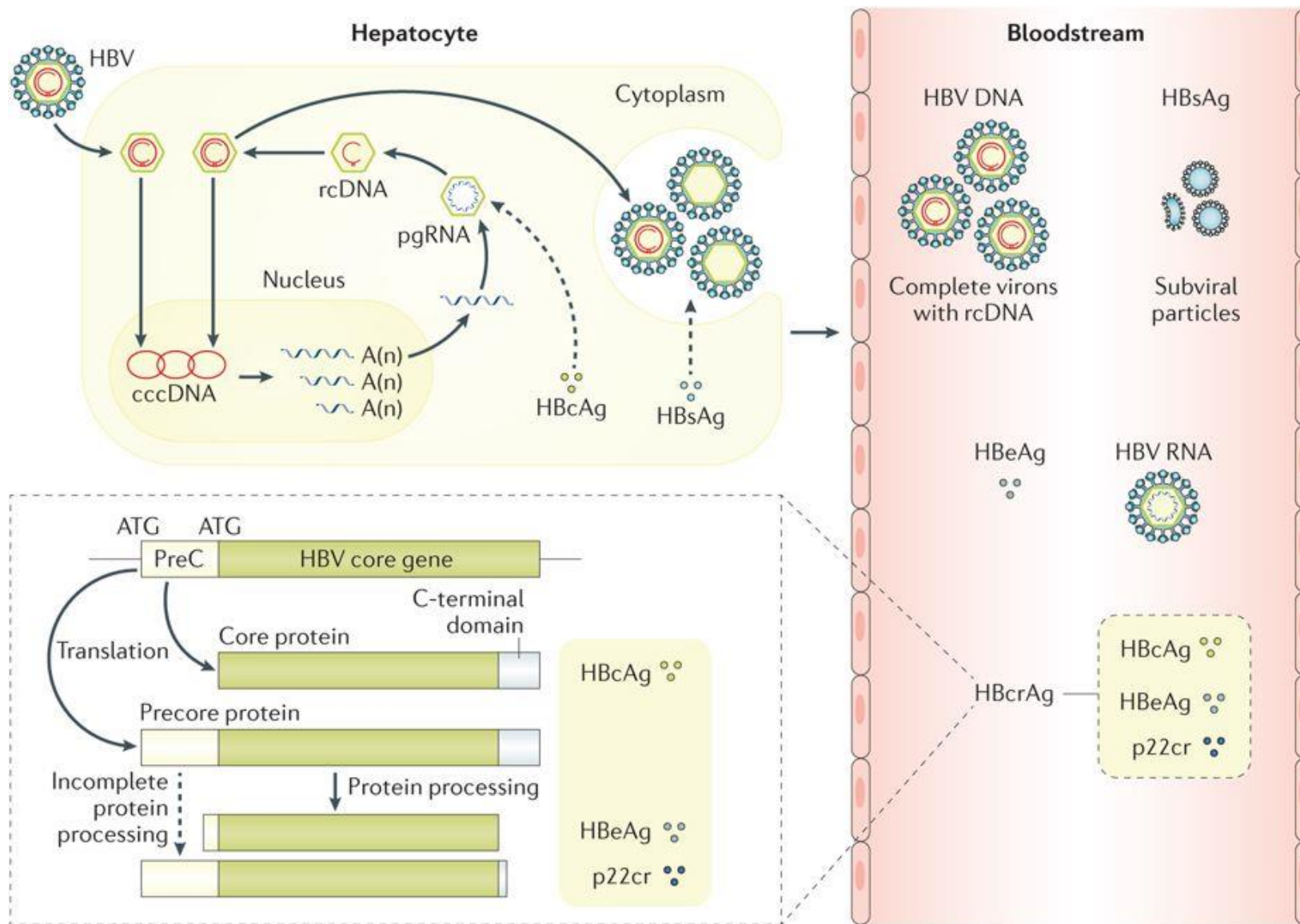
HBsAg
HBeAg
HBcrAg

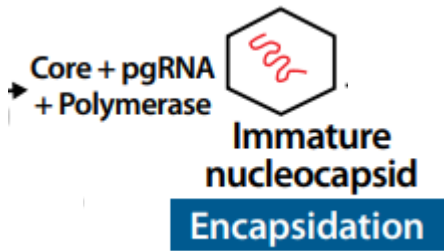
Fragm Virus:

DNA-VHB
RNA-VHB

Anticuerpos:

Anti-HBs
Anti-HBe
Anti-HBc

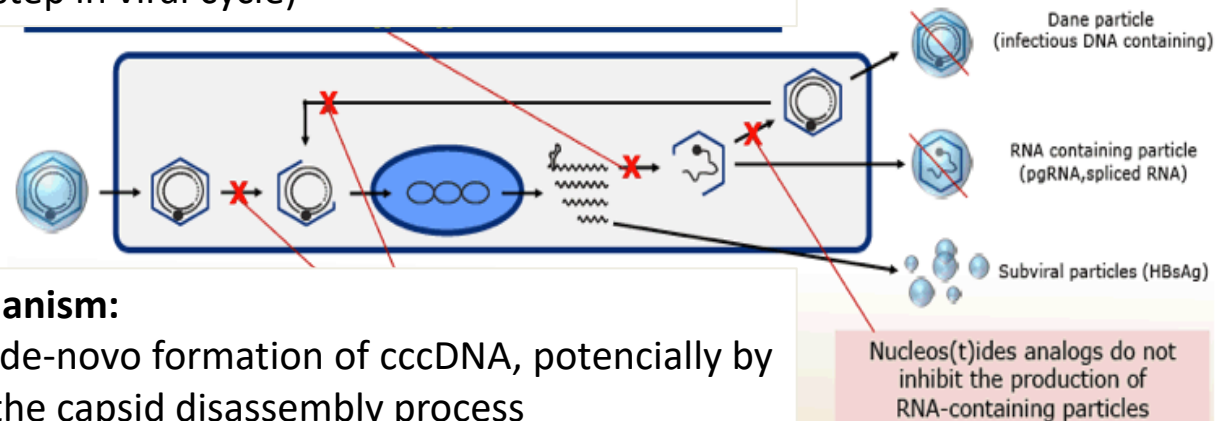




Selective Core Protein Allosteric Modifiers (CpAM) or Capsid Assembly Modulators (CAM)

Primary mechanism:

Interference with capsid assembly, preventing encapsidation of pgRNA or causing formation of aberrant capsid, blocking replication (late step in viral cycle)



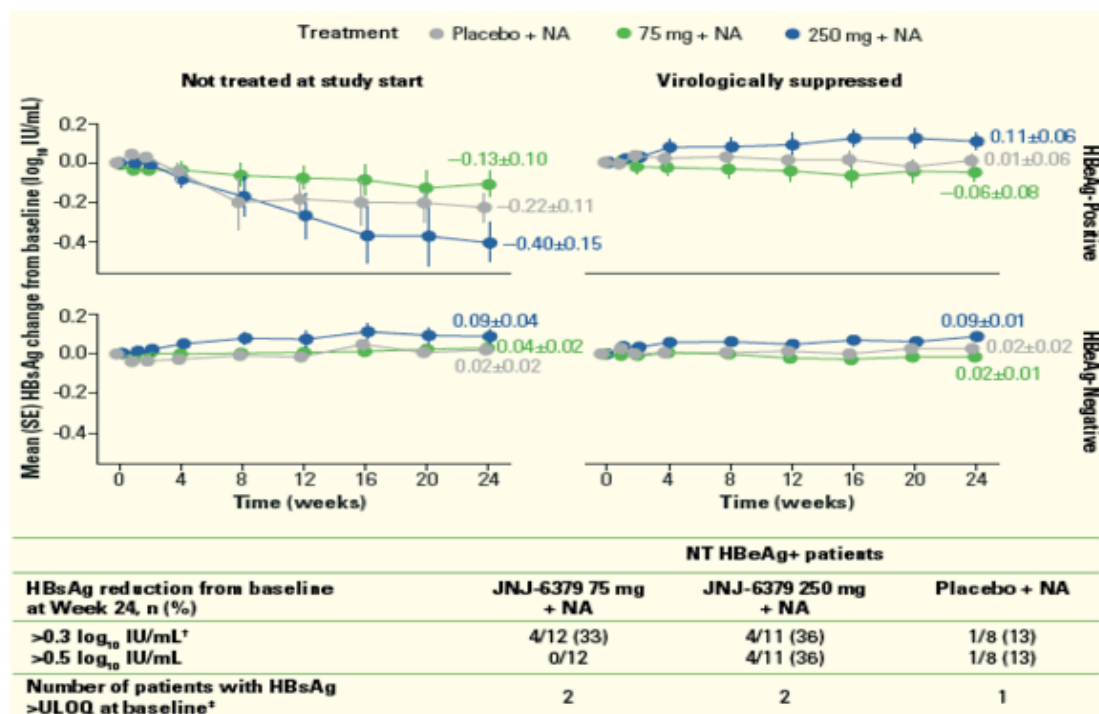
Secondary mechanism:

Inhibition of the de-novo formation of cccDNA, potentially by interfering with the capsid disassembly process

Guo YH et al., *Epigenetics* 2011, Billioud G et al., *Antiviral Res* 2011., Klumpp K, *PNAS* 2015, Venkatakrisnan B et al., *J Virol* 2016, Yuen MF et al., *AASLD* 2015, LB-9

Selective Core Protein Allosteric Modifiers (CpAM) or Capsid Assembly Modulators (CAM)

Study	JNJ-6379 (oral)	Phase 2
Design	NA+PBO vs JNJ-6379 (75mg vs 250mg)+ NA	
Patients	Naïve+treated	HBeAg+/-
Endpoint	Change in HBsAg levels at 24 weeks	

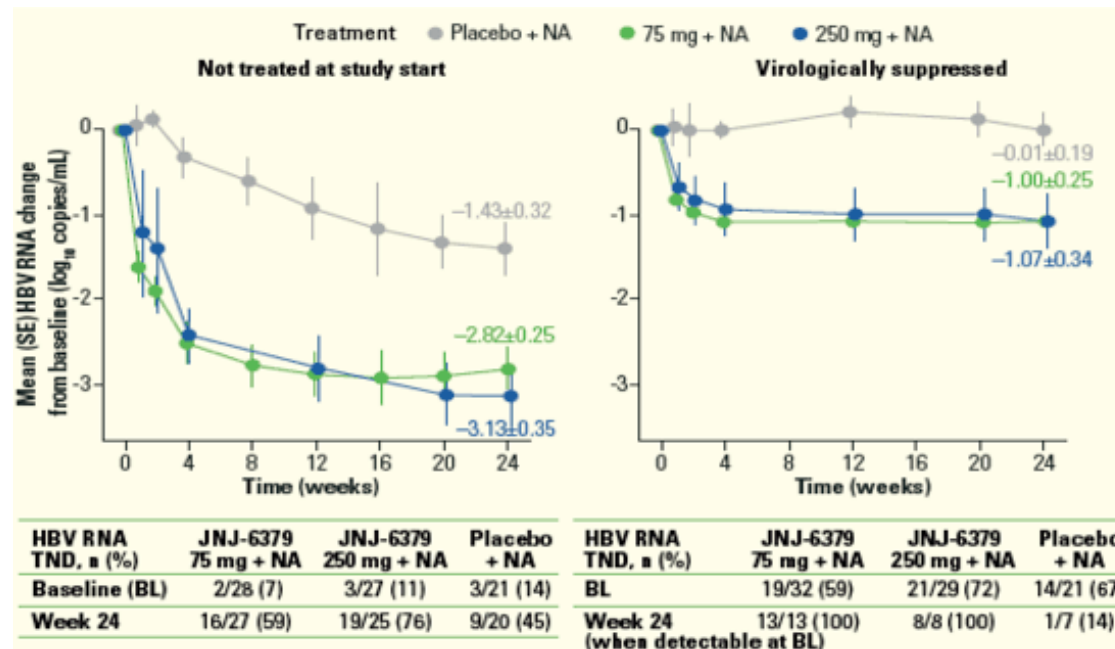


“Nuevas opciones terapéuticas en Hepatitis B”

Janssen et al. Digital ILC 2020
Zoulim F et al. Gastroenterology 2020

Selective Core Protein Allosteric Modifiers (CpAM) or Capsid Assembly Modulators (CAM)

Study	JNJ-6379 (oral)	Phase 2
Design	NA+PBO vs JNJ-6379 (75mg vs 250mg)+ NA	
Patients	Naïve+treated	HBeAg+/-
Endpoint	Change in HBsAg levels at 24 weeks	



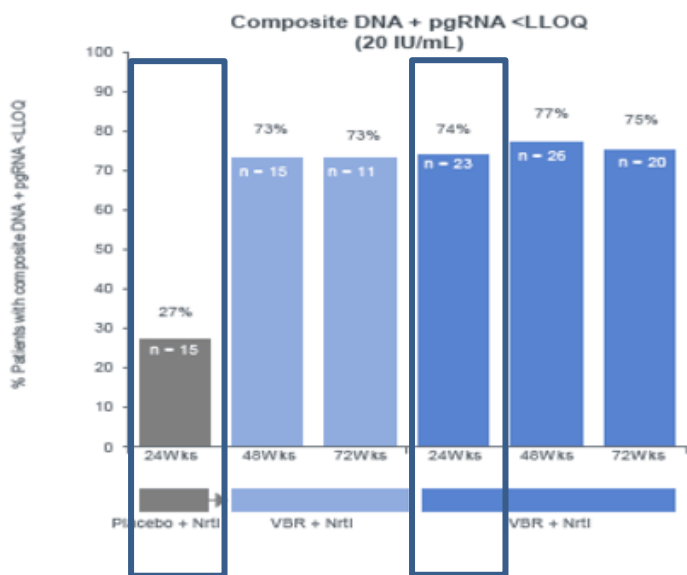
“Nuevas opciones terapéuticas en Hepatitis B”

Janssen et al. Digital ILC 2020
Zoulim F et al. Gastroenterology 2020

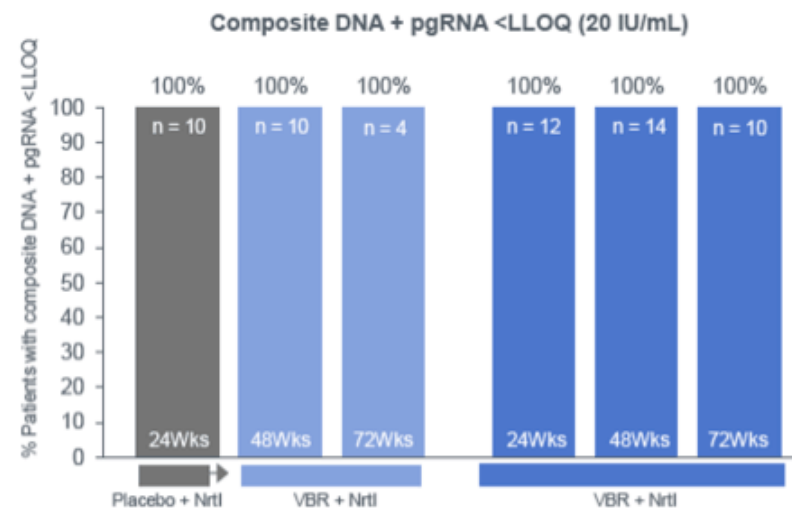
Selective Core Protein Allosteric Modifiers (CpAM) or Capsid Assembly Modulators (CAM)

Study	Vebicorvir (VBR; ABI-H0731) vo	Phase 2
Design	VBR+ NAs vs NAs	
Patients	Naïve+treated	HBeAg+/-
Endpoint	Wk 76: if DNA+pgRNA <20 IU/mL & HBeAg neg x >6 months → stop VBR+NA	

HBeAg+ naïve/treated (n=43)

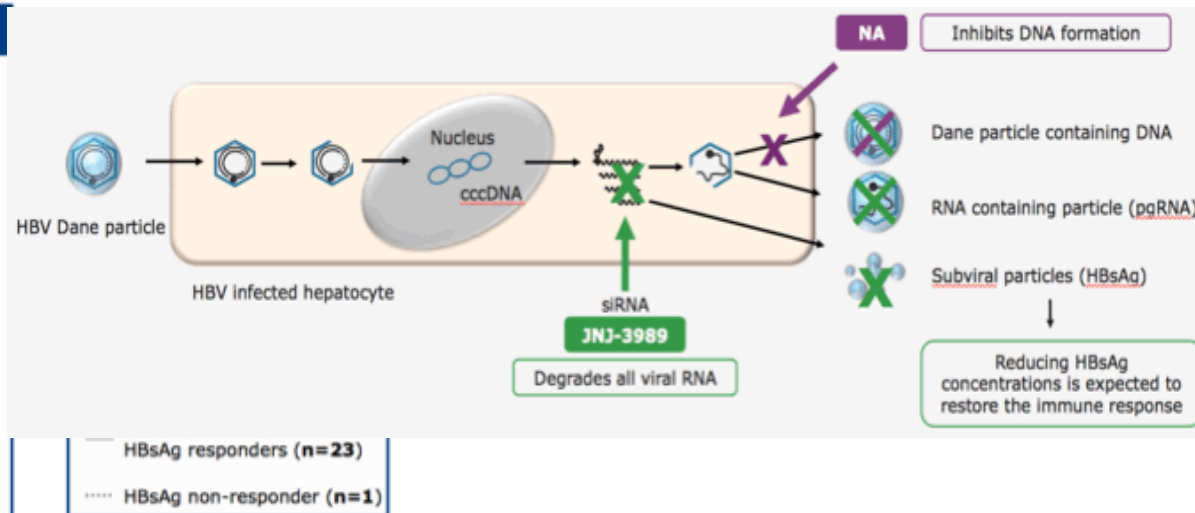
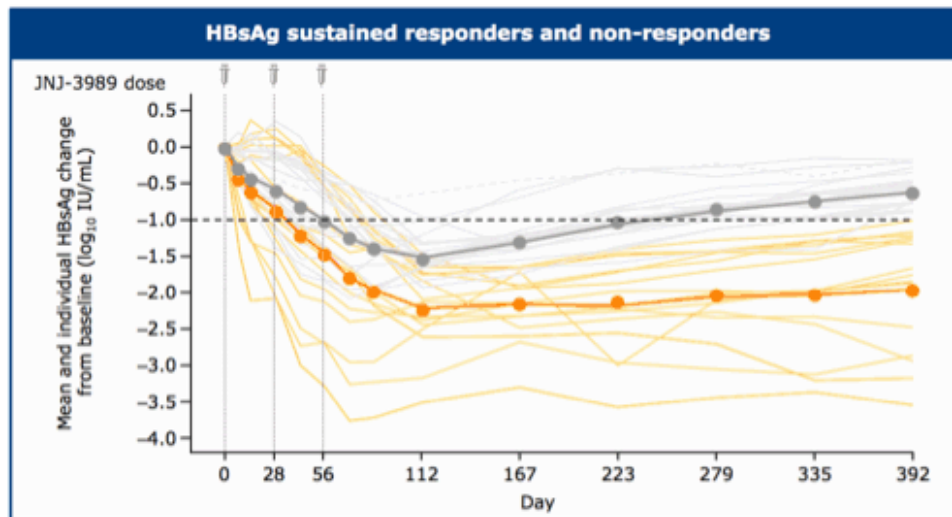


HBeAg- treated (n=26)



Small interfering RNAs (siRNAs)

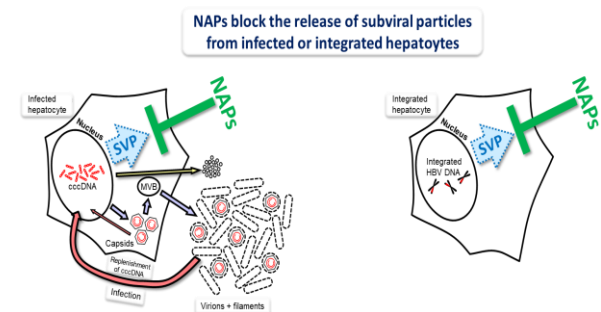
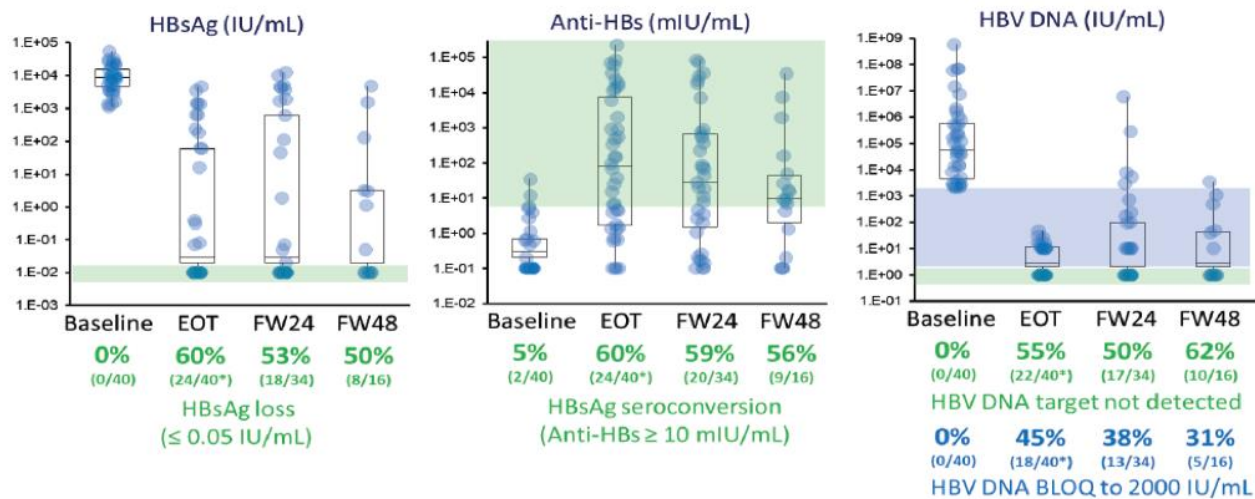
Study	JNJ-3989 (s.c)	Phase 2
Design	JNJ-3989 x 3 doses (0, 28, 56) + NAs (indefinite)	
Patients	Naïve+treated	HBeAg+/-
Endpoint	Off-treatment sustained response: ↓ >1 log ₁₀ IU/mL HBsAg from day 0 to 392	



In total, 15/38 (39%) patients who were responders throughout the study were sustained responders at Day 392

Nucleic acid polymers (NAPs)

Study	REP 2139 o REP 2165 (i.v weekly)	Phase 2
Design	24 wk TDF → REP 2139 or REP 2165 +TDF + Peg-IFN alfa 48 wk vs TDF+ Peg-IFN	
Patients	Naïve+treated	HBeAg-
Endpoint	Primary: Safety and Efficacy at end of treatment Secondary: HBsAg negativization / changes and virologic control at end of treatment and 24-48 wk FU	



EOT HBsAg (n=40):
 >1 log from BL n=36 (90%)
 < 1 IU/mL n=27 (67%)
 < 0.05 IU/mL n=24 (60%)

24-48 wk FU (n=36)
 Functional cure n=14/36 (38%)

Bazinet et al Lancet 2017 and Gastroenterology 2020

Hepatitis Delta: Caso Clínico

Mujer 57 años



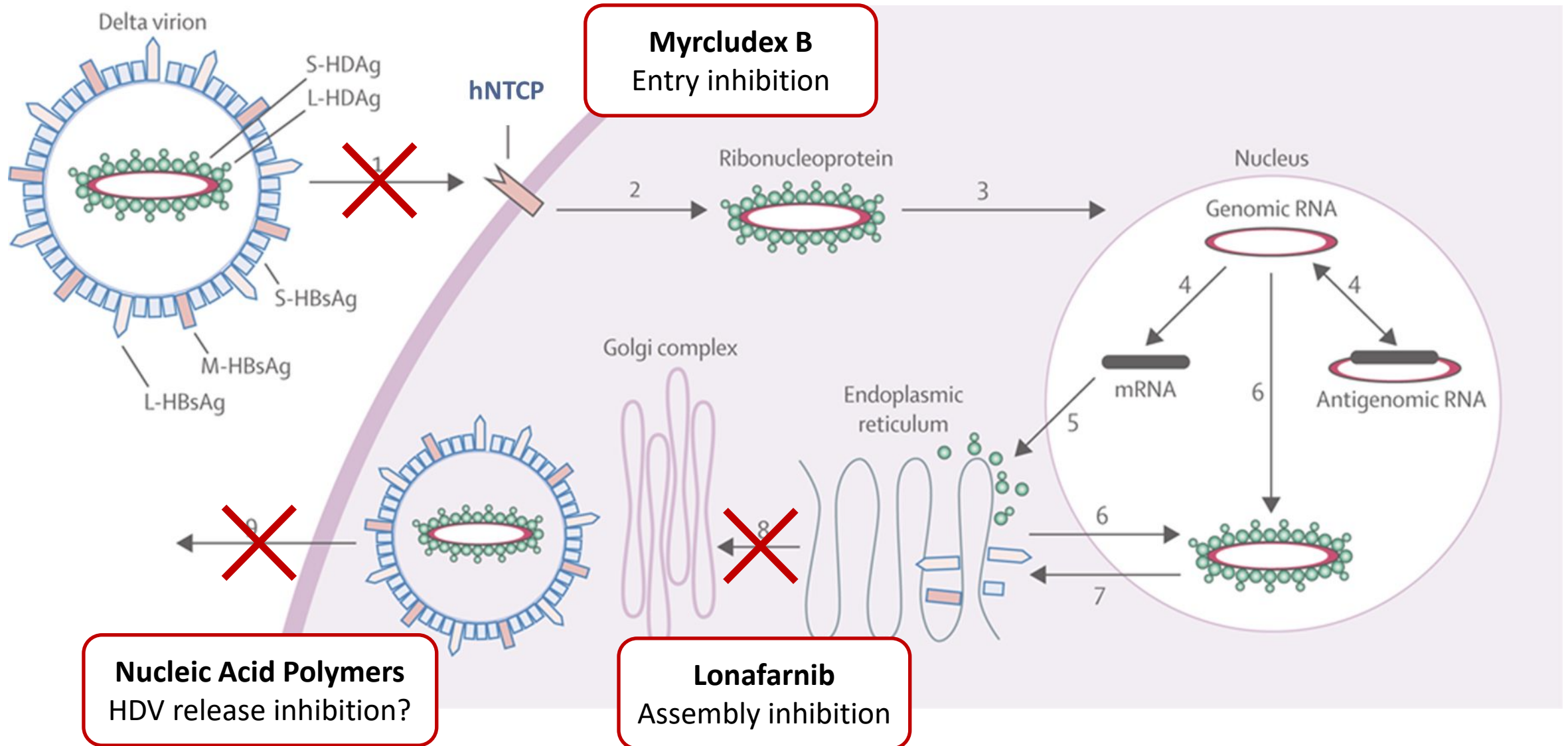
Bajo tratamiento
antiviral ANs

AST (UI/L)	67
ALT (UI/L)	145
Bilirrubina (mg/dL)	1.8
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	98
PT (%)	99
HBsAg	positivo
anti-HBe	positivo
DNA-VHB	indetectable
Anti-VHD	positivo
ARN-VHD	positivo
Fibroscan / Ecografía abd	Cirrosis

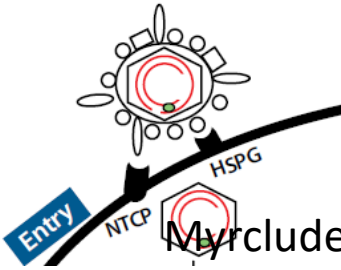
Coinfección VHB/VHD

Contraindicación interferón?
Qué otras opciones terapéuticas?

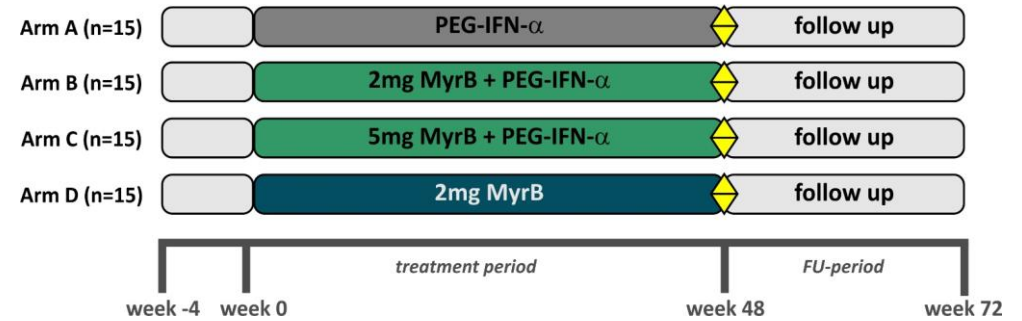
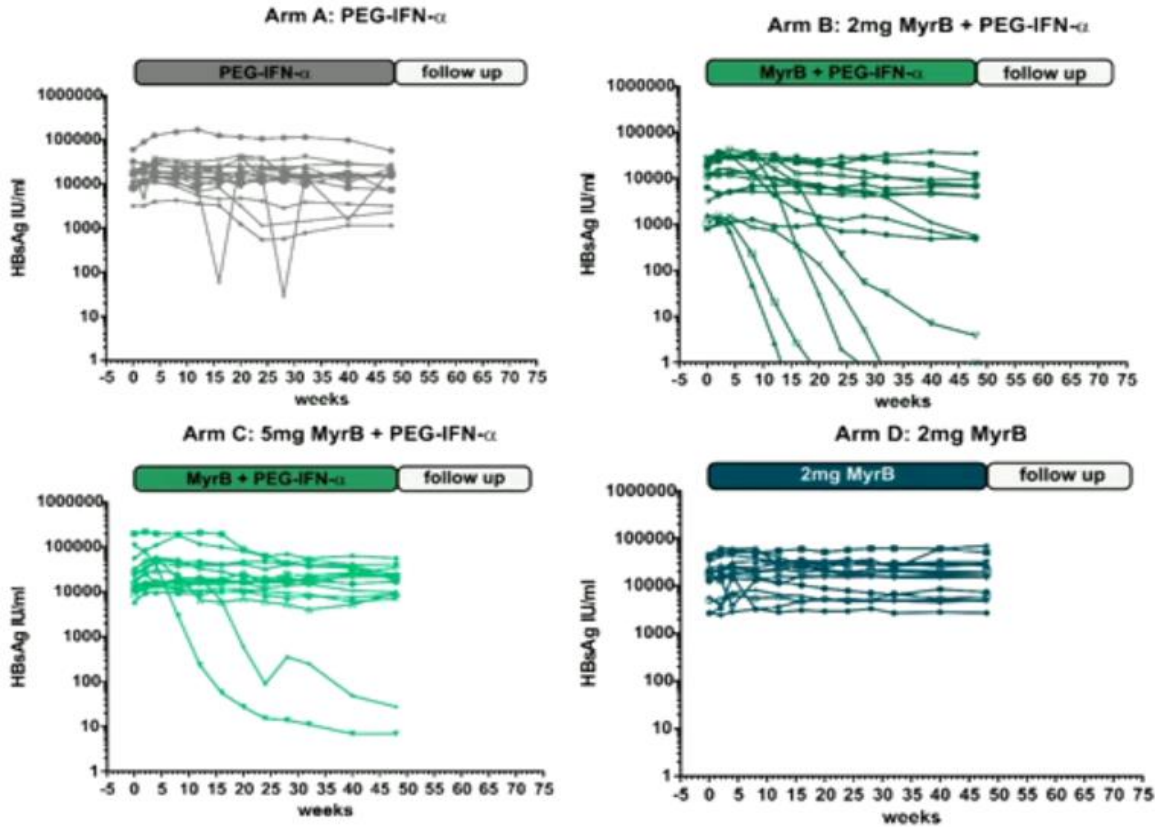
Opciones terapéuticas en Hepatitis Delta



Inhibidores de la entrada



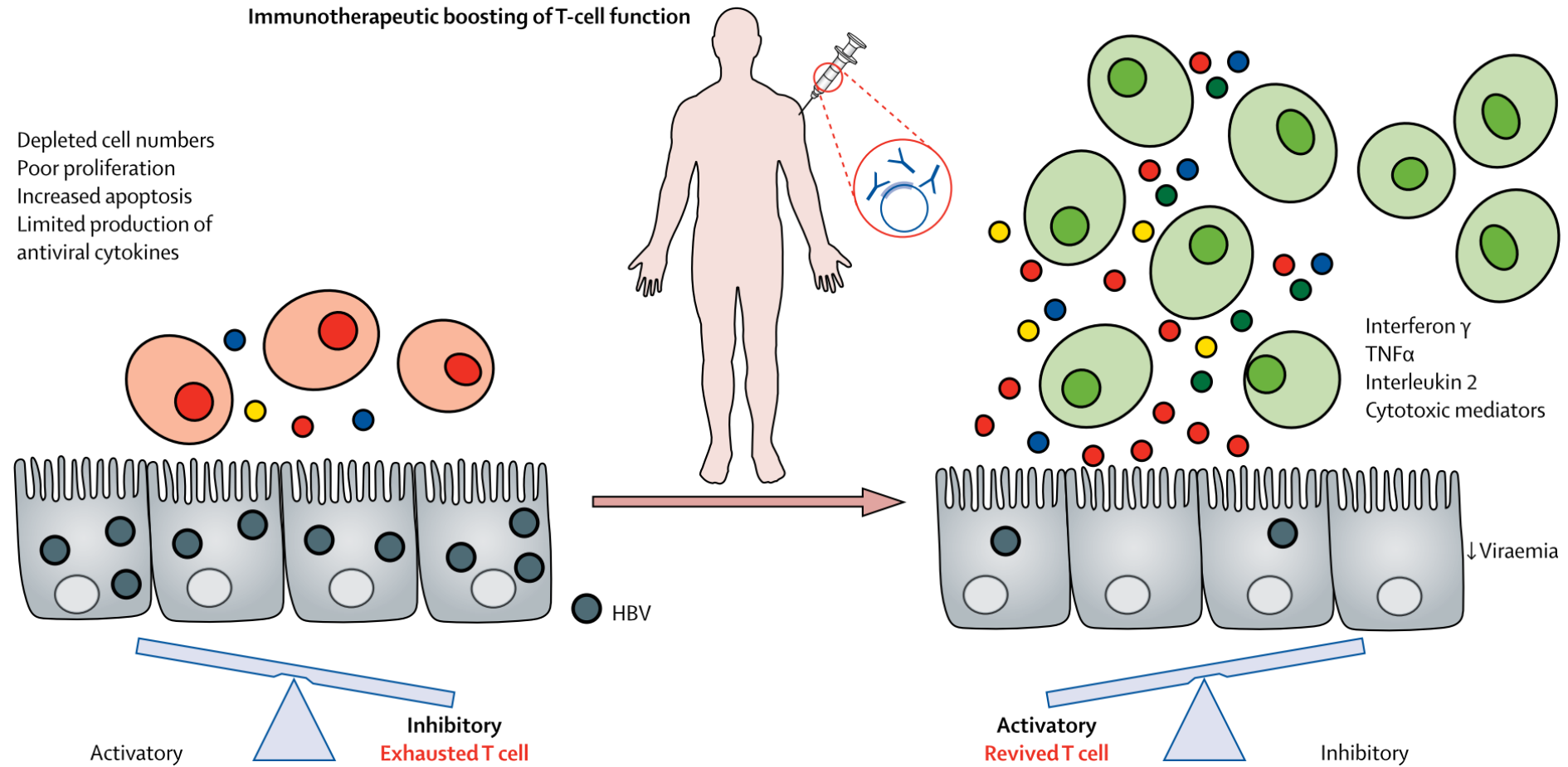
Myrcludex (Bulevirtide) bloquea Ntcp



2mg: 4/15 HBsAg(-) y 7/15 \downarrow >1log IU/ml HBsAg

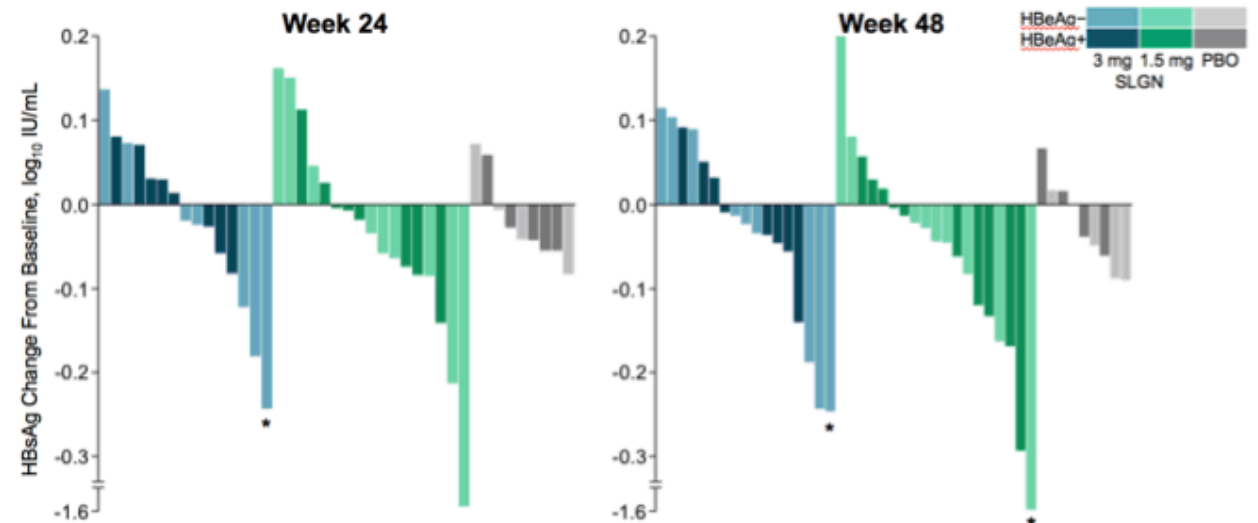
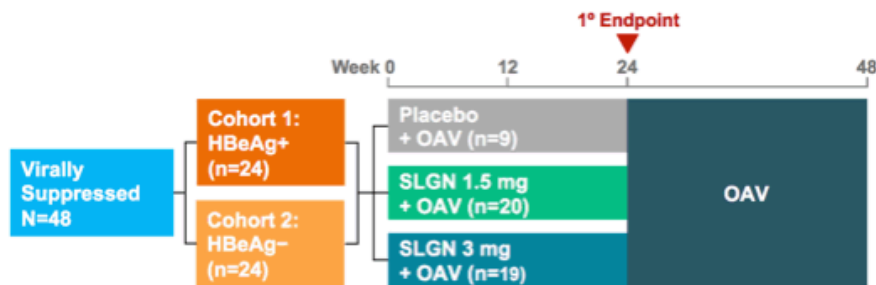
Aprobado por la EMA: dosis? 2mg/d s.c con o sin IFN
Duración? Mientras se mantenga respuesta bioquímica
Y virológica

Inmunomoduladores



Agonistas TLR

Study	Selgantolimod (GS-9688) TLR-8 (s.c)	Phase 2
Design	Selgantolimod 1.5-3mg sc/wk x 24 wk + NA → 24 wk more wk NA	
Patients	Treated	HBeAg+/-
Endpoint	↓log ₁₀ HBsAg at 24 wks of follow-up	



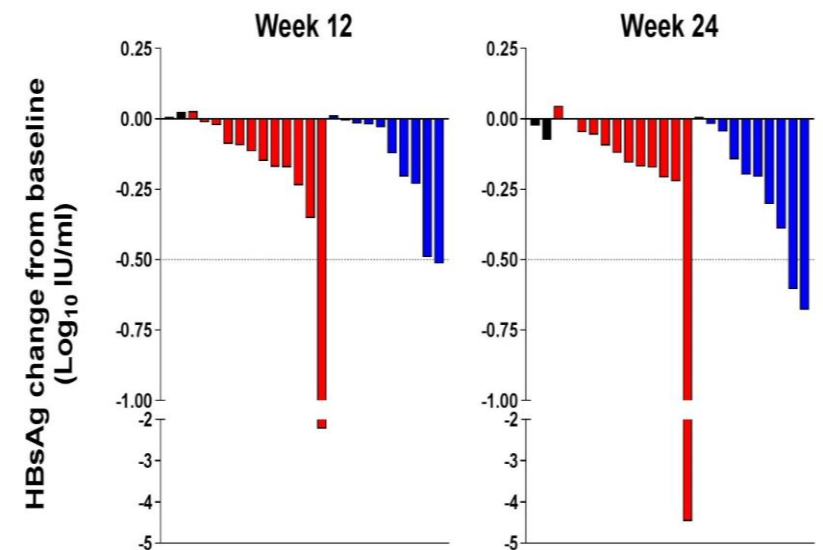
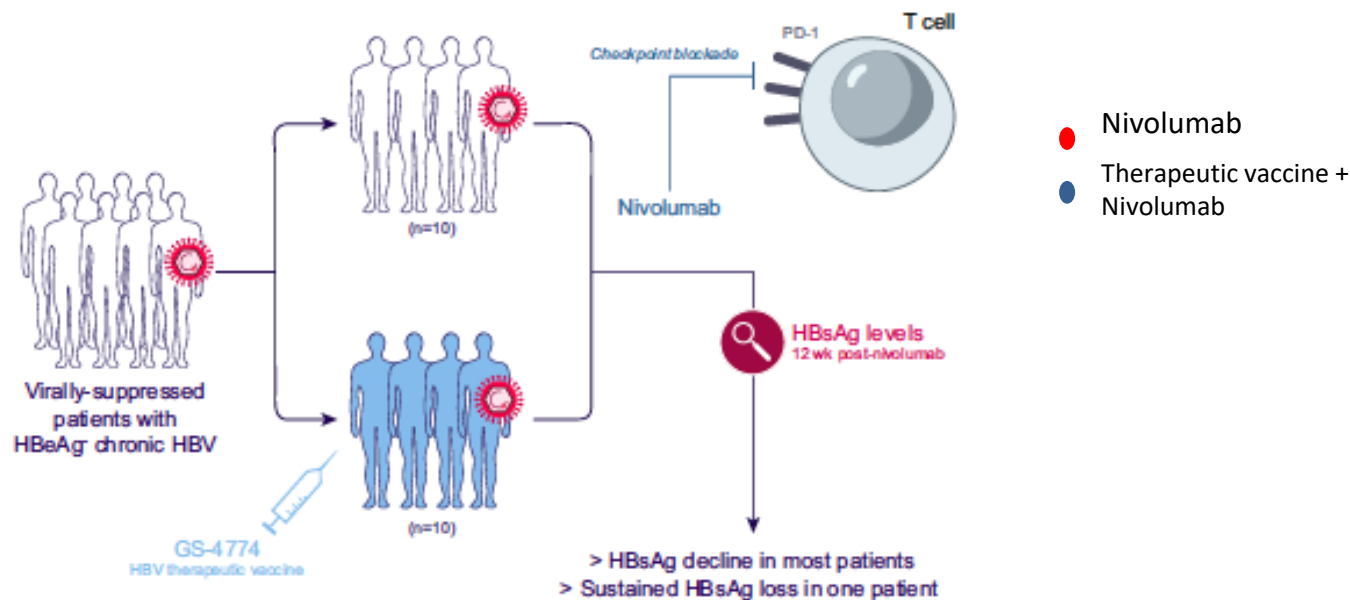
- ◆ In SLGN-treated patients, HBsAg was sustained or continued to decline during the 24 weeks of PT follow up
- ◆ HBsAg decline ≥ 0.1 -log₁₀ IU/mL was observed only in SLGN-treated patients

*HBsAg loss.

Gane et al J Hepatol 2017 and Digital ILC 2020

Anti-PD1 / checkpoint inhibitors

Study	Anti-PD1 MAb Nivolumab	Phase 1b
Design	Nivolumab 0.1-0.3 mg/kg monotherapy (n=10) vs + Nivolumab + GS-4774 (n=10)	
Patients	HBeAg- treated with NA	
Endpoint	↓log ₁₀ HBsAg 12 weeks	

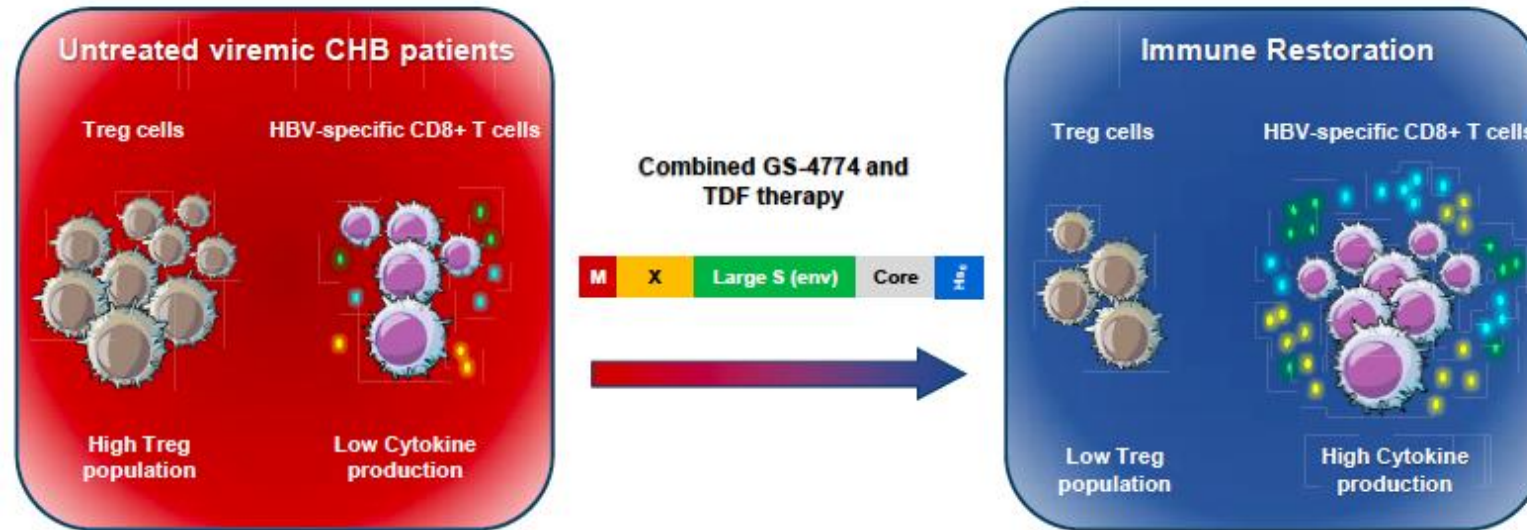


Gane et al J Hepatol. 2019 Nov;71(5):900-907.

Vacunas terapéuticas

Gastroenterology 2019;157:227–241

Combined GS-4774 and Tenofovir Therapy Can Improve HBV-Specific T-Cell Responses in Patients With Chronic Hepatitis



[Home](#) [Project](#) [Team](#) [Patients](#) [Media Center](#) [Intranet](#)

OUR APPROACH

Cutting-edge therapeutic vaccination technology - made in the EU



Article

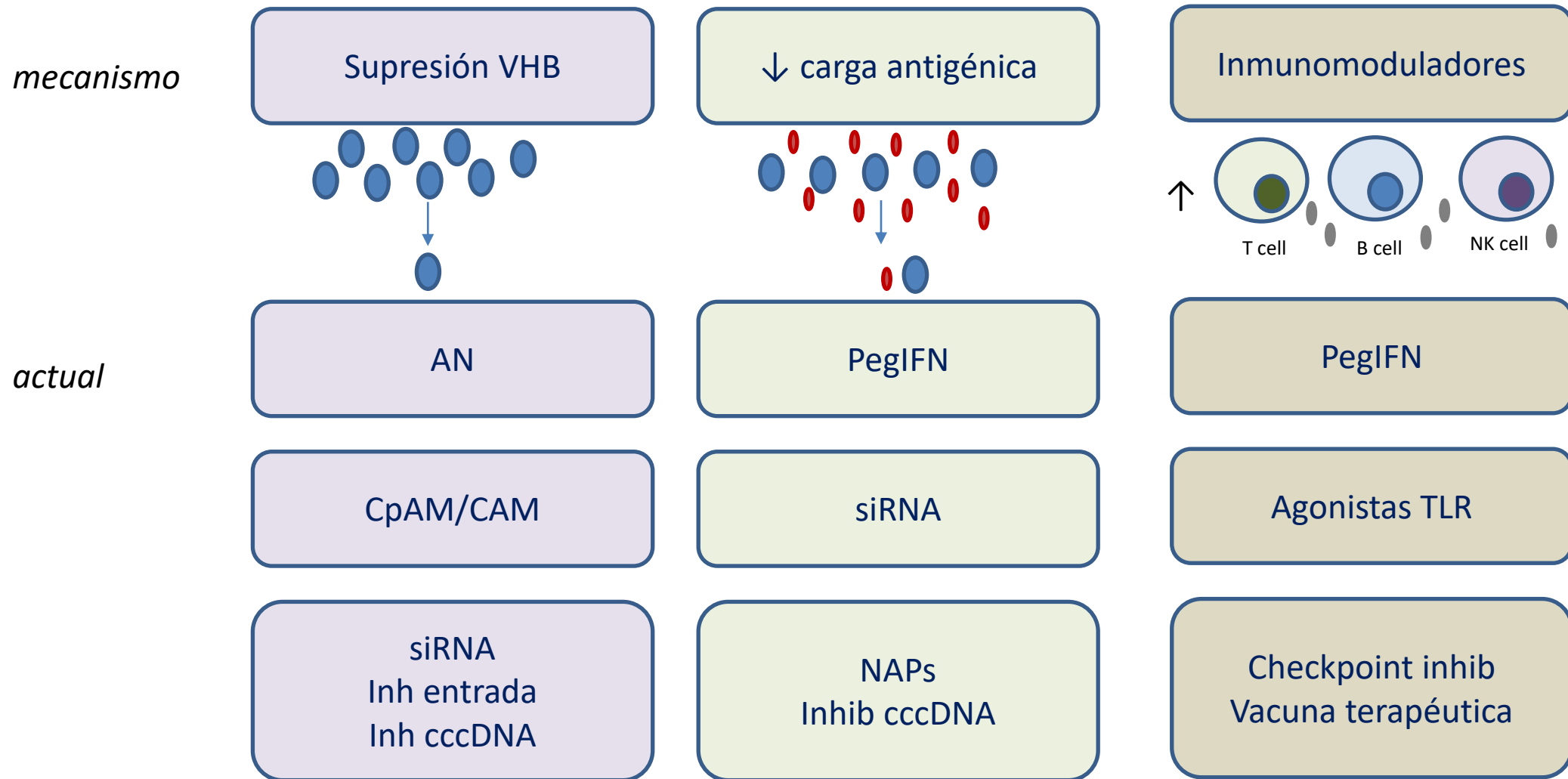
The Design and Development of a Multi-HBV Antigen Encoded in Chimpanzee Adenoviral and Modified Vaccinia Ankara Viral Vectors; A Novel Therapeutic Vaccine Strategy against HBV

“Nuevas opciones terapéuticas en Hepatitis B”

‘Take-home messages’

- Los tratamientos actuales (IFN y particularmente NA) pueden **controlar** la replicación del VHB y disminuir (pero no eliminar) el riesgo de complicaciones asociadas con el VHB (principalmente HCC). La **curación funcional** (pérdida de HBsAg), sin embargo, es poco frecuente.
- Los nuevos tratamientos ya están en desarrollo clínico, aunque con resultados diversos (algunos muy prometedores, incluso en el campo de la coinfección VHB/VHD). El objetivo es lograr la curación funcional del virus con un tratamiento **finito y sin efectos secundarios** y, probablemente con terapias en **combinación**.
- Los nuevos **biomarcadores** serológicos (HBsAg, HBcrAg, RNA-VHB) son las nuevas dianas para la evaluación de la eficacia de estas terapias.

¿Cuál es la mejor estrategia?





Viral Hepatitis Unit
Liver Unit
Hospital Clínic
Barcelona

Follow us on twitter:
Barcelona Clinic Viral Hepatitis Group
[@BCVirHep](https://twitter.com/BCVirHep)

“Nuevas opciones terapéuticas en Hepatitis B”



MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

ORGANIZA:



Universidad
de Alcalá