



Prevención de la reactivación del virus de la hepatitis B con tenofovir en pacientes anti-HBc positivo tratados con rituximab: Resultados del estudio PREBLIN

C Grande (1); P Abrisqueta (2); M Yébenes (3); JM Sancho (4); B Sánchez (5); P Martínez (6); M Lizuain (7); Jarque I (8); E Ríos (9); JA García (10); J López (11); M Canales (12); A Payer (13); M Rodríguez (14); J Do Nascimento (15); S Suárez (16); M^aV Dourdil (17); JA García (18); M Buti (2) y R Esteban (2)

(1) H.U. Doce de Octubre. Madrid. (2) H. Vall d'Hebron. Barcelona. (3) Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia. Madrid. (4) H.U. Germans Trias i Pujol. Barcelona; (5) H. del Mar. Barcelona; (6) H.U. Fundación de Alcorcón. Madrid; (7) H.U. Donostia; (8) H.U.P la Fe. Valencia; (9) H.U. Virgen de Valme. Sevilla; (10) H.U. de Getafe. Madrid, (11) H. Ramón y Cajal. Madrid; (12) H.U. La Paz. Madrid; (13) H.U. Central de Asturias. Oviedo; (14) Complejo U. Navarra. Pamplona; (15) H.U. Joan XXIII. Tarragona; (16) H. do Meixoeiro. Vigo, (17) H.C.U. Lozano Blesa. Zaragoza; (18) H.U. Puerta de Hierro. Madrid



Profilaxis de la REactivación de la infección por el virus de la hepatitis B en pacientes con LINfoma

PREBLIN: Introducción

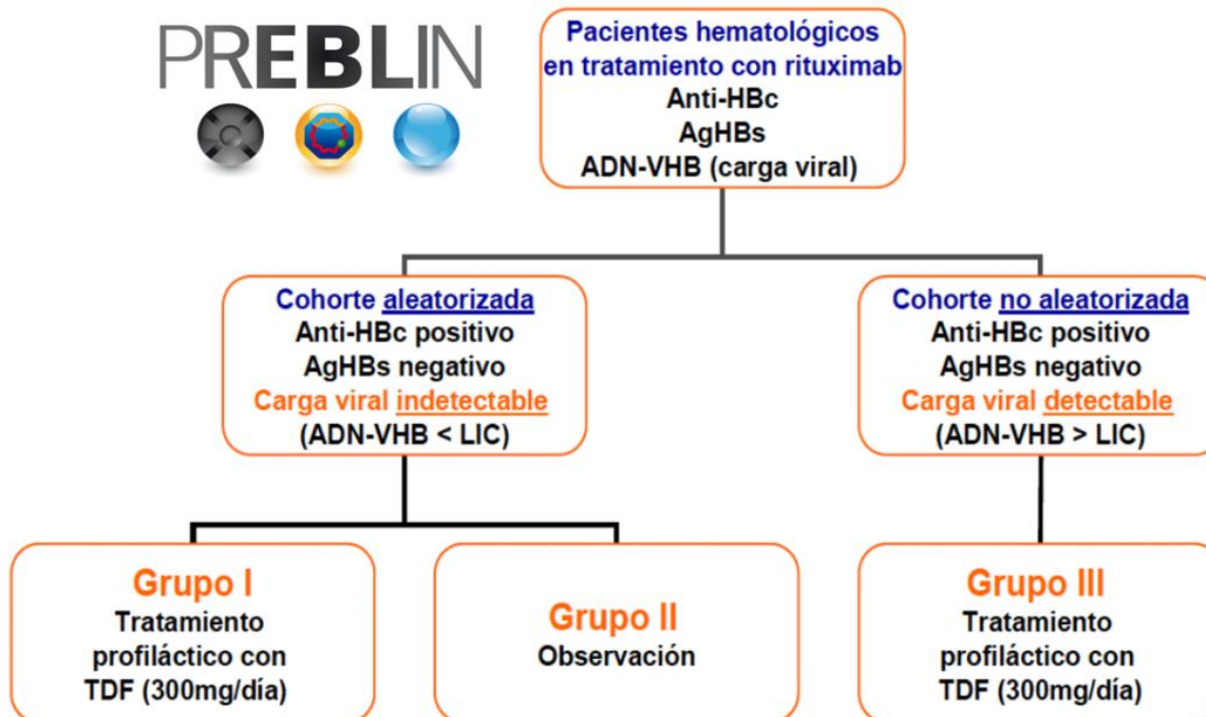
- La **reactivación del VHB se define** como un incremento súbito de la replicación del VHB en pacientes con hepatitis B inactiva o pasada, siendo esta reactivación una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con infección crónica por el VHB que son sometidos a tratamientos citotóxicos.
- La inmunosupresión inducida por fármacos como el **rituximab** en monoterapia o en combinación con quimioterapia o corticoides puede facilitar la reactivación del VHB.
- La **prevalencia de AgHBs y anti-HBc es del 0,7 y del 8,7%**, respectivamente en nuestro medio.
- La **profilaxis con lamivudina** reduce sin eliminar el riesgo de reactivación, por lo que es importante valorar la eficacia y seguridad de antivirales más potentes como **tenofovir (TDF)**.

PREBLIN: Objetivos

- **Comparar la eficacia de la profilaxis con TDF versus observación en pacientes anti-HBc positivo y AgHBs negativo tratados con rituximab por neoplasia hematológica.**
- La **variable principal** consistió en la proporción de pacientes con reactivación del VHB durante los 18 meses posteriores al inicio de tratamiento con rituximab.
- **Objetivos secundarios:** evaluación de la incidencia de hepatitis, fallo o descompensación hepática, relacionadas con la infección por el VHB así como la valoración del perfil de seguridad en los grupos de tratamiento y para el fármaco en estudio.

PREBLIN: Diseño del estudio

- **Ensayo clínico aleatorizado**, prospectivo, abierto y multicéntrico con **grupos paralelos** en **pacientes AgHBs negativo/anti-HBc positivo con neoplasias hematológicas tratadas con rituximab** que compara la **tasa de reactivación del VHB** en el grupo tratado profilácticamente con TDF versus otro grupo sin profilaxis (observación).
- La **reactivación del VHB se definió** por una elevación del ADN-VHB $\geq 1 \log_{10}$ UI/mL sobre el valor basal y/o la seroreversión del AgHBs.



PREBLIN: Criterios inclusión/exclusión

Criterios de inclusión del estudio:

- Varones o mujeres, mayores de 18 años.
- Diagnóstico de neoplasia hematológica tratada con rituximab (monoterapia o combinación).
- Evidencia serológica previa de exposición al VHB: Anti-HBc positivo.
- Antígeno de superficie (AgHBs) negativo.
- ADN-VHB: Indetectable al inicio del estudio (ADN-VHB por debajo del límite inferior de cuantificación-LIC) en Grupos I y II; Detectable al inicio del estudio (ADN-VHB por encima del LIC) en Grupo III.
- Pacientes sin insuficiencia renal grave o moderada que cumplan una de las siguientes condiciones: FGe ≥ 60 ml/min/1,73 m² mediante fórmula MDRD abreviada o ClCr ≥ 60 ml/min según la ecuación de Cockcroft-Gault.

Criterios de exclusión:

- Intolerancia a alguno de los componentes del régimen terapéutico.
- Coinfección con VIH.
- Presencia de carcinoma hepatocelular.
- Enfermedades renales, pulmonares o neurológicas graves que pudieran interferir en el estudio.
- Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
- Tratamiento con medicamento en investigación (no aprobado) durante los últimos 30 días.
- Cualquier otro trastorno que, en opinión del investigador, haga al paciente inapropiado para su reclutamiento o que pueda interferir en su participación y en la conclusión del estudio.

PREBLIN: Métodos

- **Visitas y analíticas programadas cada 2 meses** incluyendo bioquímica completa (función hepática, fósforo, creatinina sérica), serología VHB y ADN-VHB e información sobre ciclos de rituximab administrados
- **Seguimiento 18 meses** desde el inicio de tratamiento con rituximab.
- Tratamiento con **TDF 300mg/día previo al inicio con rituximab (18 meses)**.



Inicio de primer ciclo de quimioterapia



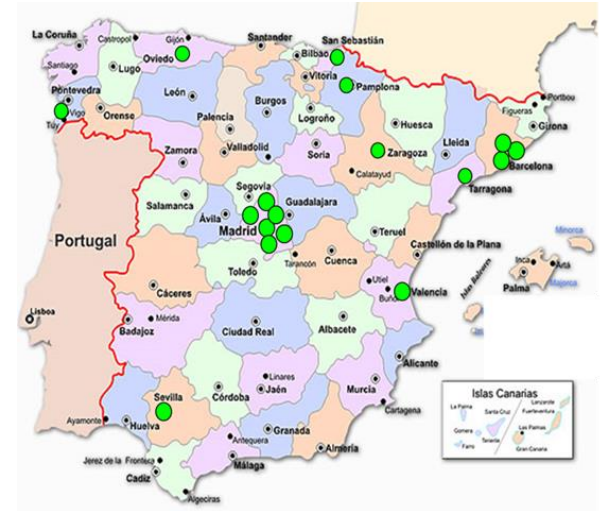
- **Reclutamiento**
- **Aleatorización**
- **Inicio de tratamiento con TDF**



Seguimiento y control de la reactivación de la VHB

PREBLIN: Pacientes reclutados

- Se reclutaron a **62 pacientes** de **17 centros españoles**.
- La **edad** media fue $70,56 \pm 1,4$ años, un **58%** fueron **varones**. El **peso** medio fue **72,3 Kg** y el **IMC** promedio **26,8 kg/m²**.



Hematologic patients receiving treatment with rituximab
Anti-HBc, HBsAg, HBV-DNA
82 patients screened
62 patients finally included

Randomized cohort
Anti-HBc-positive
HBsAg-negative
Undetectable HBV DNA
(HBV-DNA < LLOQ)
n=58

Nonrandomized cohort
Anti-HBc-positive
HBsAg-negative
Detectable HBV DNA
(HBV-DNA > LLOQ)
n=4

Group I
Prophylactic treatment with
TDF (300 mg/day)
n=30

Group II
Observation
n=28

Group III
Prophylactic treatment with
TDF (300 mg/day)
n=4

Treinta pacientes fueron aleatorizados al grupo TDF y 28 al grupo observación; 4 pacientes presentaron carga viral detectable y recibieron TDF directamente.



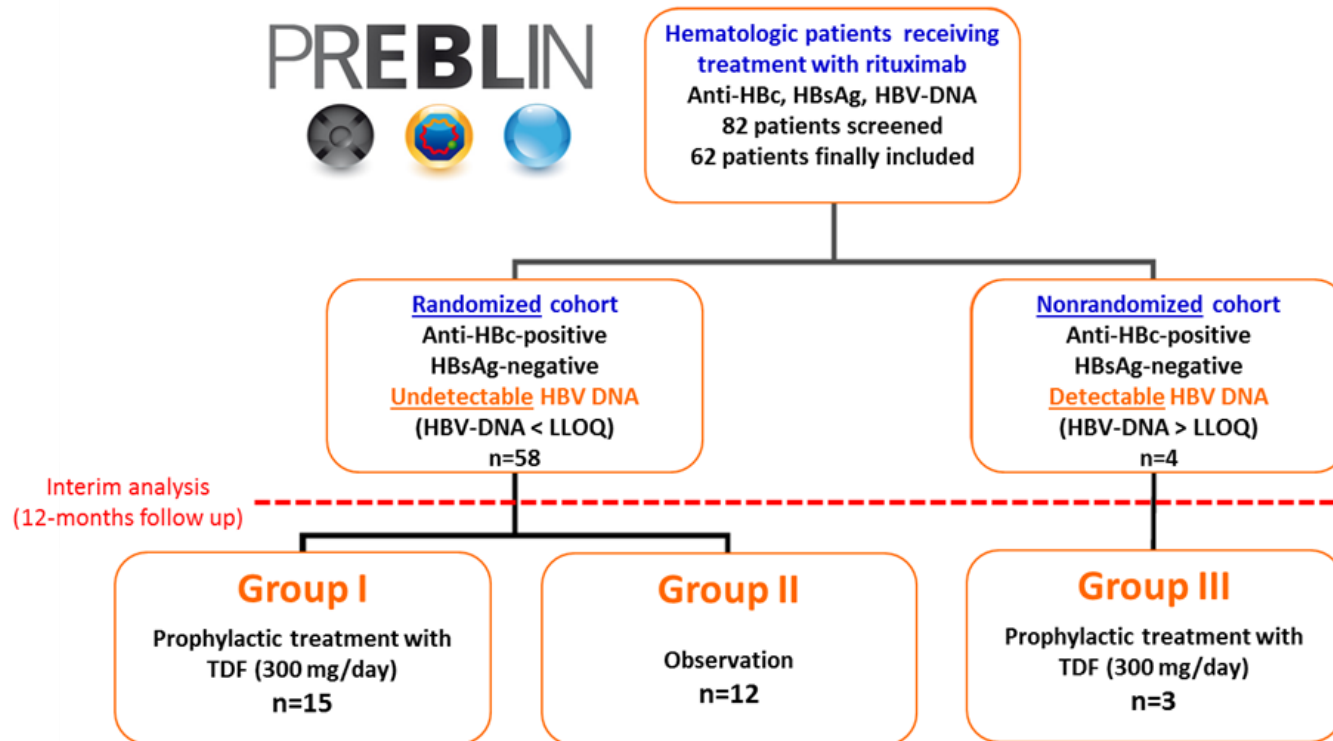
PREBLIN: Pacientes reclutados

Neoplasias hematológicas	n (%)
Linfomas no Hodgkin	42 (67,7)
Difuso de células grandes	18 (29,0)
Folicular	11 (17,7)
MALT	3 (4,8)
Del manto	1 (1,6)
Leucemia Linfática Crónica	14 (22,6)
Otros	2 (3,2)
Sin información	4 (6,5)

- Como **neoplasias hematológicas** más comunes identificadas, se registraron el linfoma no Hodgkin y la leucemia linfoide crónica.
- La **dosis media de RTX** en cada una de las visitas fue 375,86 mg/m², con una mediana de 4 ciclos administrados por paciente.
- El 29% de los pacientes recibió RTX en monoterapia. El 71% en combinación, principalmente R-CHOP (27,4%) seguido de R-CVP (10%) y R-FC (8,1%).
- Hasta la fecha entre los 62 pacientes incluidos se han reportado **2 reactivaciones del VHB, ambas en el grupo de Observación.**

PREBLIN: Resultados preliminares

- Se ha realizado un **análisis preliminar** con datos de pacientes con **seguimiento completo a los 12 meses**. Durante este período, **15 pacientes han abandonado** el estudio, 8 de ellos debido a su muerte. Este análisis de eficacia preliminar comprende **30 pacientes**.



El número de pacientes aleatorizados en este análisis intermedio fue de 15 para el grupo de TDF y 12 para el grupo de observación. Un número adicional de 3 pacientes no fue aleatorizado y todos recibieron TDF al inicio del estudio.

PREBLIN: Resultados preliminares

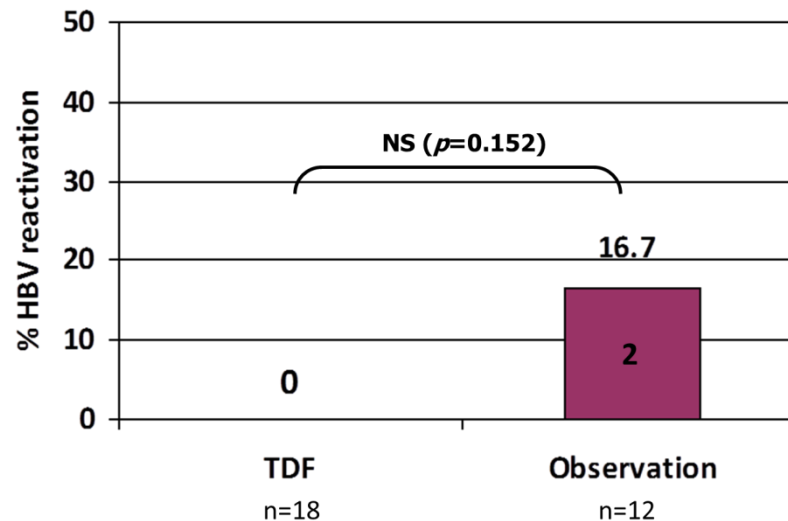
- No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento con respecto a las **variables sociodemográficas** o **tipo de neoplasia maligna hematológica** (Tabla).
- En la comparación basal-12 meses, **no se observaron diferencias** estadísticamente significativas en la **función hepática y renal** entre el grupo TDF y de observación.

	TDF* (n=18)	Observación (n=12)	Todos (n=30)
Edad, años			
Promedio \pm SD	66 \pm 14	73 \pm 9	68 \pm 12
Mediana (rango)	68 (30-85)	72 (58-86)	72 (30-86)
Hombres <i>n</i> (%)	11 (61)	7 (58)	18 (60)
Peso , kg, promedio (rango)	71,7 (50-94)	75,4 (51-122)	73,2 (50-122)
IMC , kg/m ² , promedio (rango)	26,1 (17,2-33,7)	28,5 (19,1-38,9)	27,0 (17,2-38,9)
Anti-HBs-positivo , <i>n</i> (%)	10 (55,6)	6 (50)	16 (53,3)
Linfoma No-Hodgkin , <i>n</i> (%)	14 (77,8)	10 (83,3)	24 (80,0)
Leucemia linfática crónica , <i>n</i> (%)	3 (16,7)	2 (16,7)	5 (16,7)

* Incluye pacientes aleatorizados (15) y no aleatorizados (3); % para pacientes con datos

PREBLIN: Resultados preliminares

- El **número de reactivaciones** del VHB reportados durante el período de seguimiento de 12 meses fue de **0 (0%) en los grupos de TDF y 2 (16,7%; NS, $p=0,152$) en el grupo de observación** (Figura).
- La reactivación del VHB se observó en **2 pacientes de edad avanzada**: una mujer de 86 años de edad y un hombre de 85 años de edad, en ambos casos en la **visita de los 4 meses** (por **elevación de ADN-VHB $\geq 1 \log_{10}$ UI/mL** respecto a la basal, sin seroreversion del AgHBs). Durante la reactivación, **no hubo elevación de ALT** por encima de 40 U/l. Ambos casos fueron **rescatados con TDF** y mostraron ADN-VHB indetectable en la visita de 6 meses.



PREBLIN: Conclusiones

- Los resultados de este análisis intermedio (12 meses de seguimiento) muestran que **2 de cada 12 pacientes (16,7%) anti-HBc positivos tratados con RTX tuvo una reactivación del VHB**. En todos los casos, la administración de **TDF previno la reactivación del VHB**.
- Los datos obtenidos del seguimiento hasta 18 meses después del inicio del tratamiento RTX harán posible **confirmar estos resultados preliminares**.

