

Safety and Efficacy of 48 Weeks REP 2139 or REP 2165, Tenofovir Disoproxil, and Pegylated Interferon Alfa-2a in Patients With Chronic HBV Infection Naïve to Nucleos(t)ide Therapy

Michel Bazinet, Victor Pântea, Gheorghe Placinta, Iurie Moscalu, Valentin Cebotarescu, Lilia Cojuhari, Pavlina Jimbei, Liviu Iarovoi, Valentina Smesnoi, Tatiana Musteata, Alina Jucov, Ulf Dittmer, Adalbert Krawczyk, Andrew Vaillant

Περίληψη άρθρου

Εισαγωγή και σκοπός

Τα πολυμερή νουκλεϊκού οξέος (NAPs) αναστέλλουν τη συναρμολόγηση και την έκκριση σωματιδίων του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV). Πραγματοποιήσαμε μια ανοιχτή μελέτη φάσης 2 για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των NAPs REP 2139 ή REP 2165 σε συνδυασμό με tenofovir disoproxil fumarate (TDF) και πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a (pegIFN) σε ασθενείς με anti-HBe αρνητική χρόνια HBV λοίμωξη.

Μέθοδοι

Μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας με TDF, 40 ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία σε ομάδες που έλαβαν 48 εβδομάδες πειραματικής θεραπείας (TDF + pegIFN + REP 2139-Mg ή REP 2165-Mg) ή 24 εβδομάδες θεραπείας ελέγχου (TDF + pegIFN) ακολουθούμενες από 48 εβδομάδες πειραματικής θεραπείας. Κατόπιν, οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για μια περίοδο 48 εβδομάδων μετά το τέλος της θεραπείας. Τα κύρια καταληκτικά αποτελέσματα ήταν η ασφάλεια και η ανοχή των REP 2139-Mg ή REP 2165-Mg σε συνδυασμό με TDF + pegIFN σε σύγκριση με TDF + pegIFN μόνο κατά τις πρώτες 48 εβδομάδες θεραπείας και στη συνέχεια τις 48 εβδομάδες συνδυασμένης θεραπείας με βάση το NAP (εβδομάδα θεραπείας 24-72 στην πειραματική ομάδα και 48-96 στην ομάδα ελέγχου). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά αποτελέσματα ήταν η μείωση του επιφανειακού αντιγόνου του HBV (HBsAg) στην ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα στις πρώτες 48 εβδομάδες

της μελέτης και καθ' όλη τη διάρκεια των 48 εβδομάδων θεραπείας συνδυασμού και ο ιολογικός έλεγχος (θετικό HBsAg, HBV DNA κάτω από 2000 IU/mL, φυσιολογική ALT) ή λειτουργική θεραπεία (HBsAg χαμηλότερο από 0,05 IU/mL, μη ανιχνεύσιμο HBV DNA, φυσιολογική ALT) μετά την διακοπή όλης της θεραπείας.

Αποτελέσματα

Τα επίπεδα των HBsAg, anti-HBs και HBV DNA δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων που έλαβαν REP 2139 έναντι REP 2165. Η θρομβοπενία λόγω pegIFN ($P = .299$ vs ομάδα ελέγχου) και η ουδετεροπενία ($P = .112$ vs ομάδα ελέγχου) δεν επηρεάστηκε από τα NAPs (REP 2139 vs REP 2165). Αύξηση στο επίπεδο των τρανσαμινασών ήταν σημαντικά πιο συχνή ($P < .001$ vs ομάδα ελέγχου) και μεγαλύτερη ($P = .002$ vs ομάδα ελέγχου) στις ομάδες που έλαβαν NAP (αλλά ήταν ασυμπτωματική), συσχετίστηκε με την αρχική μείωση του HBsAg και ομαλοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας και την παρακολούθηση. Κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 εβδομάδων χορήγησης TDF και pegIFN, σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ασθενών στις ομάδες που έλαβαν NAP είχαν μείωση στο HBsAg σε επίπεδα χαμηλότερα από 1 IU/mL ($P < .001$ vs ομάδα ελέγχου) και ορομετατροπή του HBsAg ($P = .046$ vs ομάδα ελέγχου). Όταν οι ασθενείς ολοκλήρωσαν το σχήμα TDF + pegIFN + NAP, τα επίπεδα του HBsAg ήταν 0,05 IU/mL ή και χαμηλότερα σε 24/40 συμμετέχοντες (όλοι με ορομετατροπή έως και 233.055 mIU/mL). Κατά τη διάρκεια 48 εβδομάδων παρακολούθησης μετά το τέλος της θεραπείας, ο ιολογικός έλεγχος διατηρήθηκε σε 13 από τους 40 ασθενείς (2 εκ των οποίων διέκοψαν την παρακολούθηση μετά από 24 εβδομάδες), ενώ η λειτουργική θεραπεία διατηρήθηκε σε 14 από τους 40 ασθενείς (όλοι ολοκλήρωσαν 48 εβδομάδες παρακολούθησης μετά το τέλος της αγωγής) με εμμένουσα ορομετατροπή HBsAg. Ένας ασθενής παρουσίασε ιολογική υποτροπή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης με άρση αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας και τέθηκε σε θεραπεία με TDF.

Συμπέρασμα

Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης 2, διαπιστώσαμε ότι η προσθήκη NAPs στο σχήμα TDF + pegIFN δεν άλλαξε την ανοχή και αύξησε σημαντικά το ποσοστό απώλειας του HBsAg

και της ορομετατροπής του HBsAg κατά τη διάρκεια της θεραπείας και τη λειτουργική θεραπεία μετά τη θεραπεία.

Clinicaltrials.gov αρ .: NCT02565719.

Σχόλιο άρθρου

Οι υπάρχουσες θεραπείας για την χρόνια ηπατίτιδα Β δεν οδηγούν σε υψηλά ποσοστά απώλειας του αντιγόνου επιφανείας και ορομετατροπής (<10%) ακόμη και εάν συνδυαστούν νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα με peg-IFN. Ένα από τα σκεπτικά που υπάρχει για το σχεδιασμό νέων και αποτελεσματικότερων θεραπειών είναι ότι η μείωση του αντιγόνου επιφανείας ενδέχεται να επιτυγχάνει λειτουργική θεραπεία σε μεγαλύτερο ποσοστό. Η απώλεια του HBsAg θεωρείται ότι είναι καθοριστική για την αποκατάσταση της ανοσιακής απόκρισης και τον μακροχρόνιο, εν τη απουσία αγωγής, έλεγχο της λοίμωξης. Τα πολυμερή νουκλεϊκά οξέα που στοχεύουν στο αντιγόνο επιφανείας (HbsAg - targeting nucleic acid polymers, NAPs) είναι αμφίφιλα μόρια με ευρείες αντικές δράσεις. Τα REP-2139/REP-2165 επηρεάζουν κυρίως τον σχηματισμό και/ή την έκκριση των υπο-ιογενών σωματιδίων (SVP) τα οποία είναι το κύριο συστατικό της HbsAg αντιγονοαμίας.

Στο τεύχος Απριλίου 2020 του Gastroenterology οι Bazinet και συνεργάτες δημοσιεύουν τα αποτελέσματα χορήγησης δύο διαφορετικών NAPs, των REP-2139-Mg ή REP-2165-Mg σε συνδυασμό με tenofovir-disoproxil-fumarate (TDF) και peg-IFN για 48 εβδομάδες. Πρόκειται για μια ανοιχτή, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II σε 40 ασθενείς με HBeAg αρνητική HBV λοίμωξη, κυρίως γονοτύπου D. Τα κύρια κριτήρια ένταξης στη μελέτη ήταν: ALT χαμηλότερη από το 10πλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής (πολλοί ασθενείς είχαν φυσιολογική ALT), HBV DNA >2000 IU/ml, HBsAg >1000 IU/ml και ήπια έως μέτρια ίνωση στο ήπαρ. Κύριο καταληκτικό σημείο η ασφάλεια των NAPs και δευτερεύον τα στοιχεία της αποτελεσματικότητάς τους. Τα NAPs χορηγούνταν ενδοφλεβίως (250 mg ανά έγχυση) μια φορά την εβδομάδα για 48 εβδομάδες.

Δεν διαπιστώθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς που έλαβαν NAPs. Υπήρξε αύξηση τρανσαμινασών (τοξικότητα όσον αφορά στην αύξηση της ALT TDF+peg-IFN vs TDF+peg-IFN+NAPs, grade 2: 8 vs 19, grade 3: 3 vs 12, grade 4: 1 vs 6)

συχνότερα και σε υψηλότερη τιμή στους ασθενείς που έλαβαν NAPs η οποία συσχετίστηκε σε αρχική αύξηση του HbsAg και ομαλοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή της παρακολούθησης. Αναφέρεται ότι υπήρξε αύξηση τρανσαμινασών και στην ομάδα ελέγχου, όταν μετέπεσαν στην ομάδα που έλαβαν σχήμα με NAP, μετά από 25w σε peg-IFN+TDF, αλλά ομοίως υποχώρησε. Συνολικά, το 95% (32/34) των ασθενών παρουσίασε αύξηση των τρανσαμινασών χωρίς όμως να διαπιστωθούν αλλαγές στην ηπατική λειτουργία.

Οι συγγραφείς διαπίστωσαν μια εντυπωσιακή ταχεία μείωση του αντιγόνου επιφανείας στους 14 από τους 20 ασθενείς που έλαβαν σχήμα με NAP και μέτρια μείωση αυτού σε άλλους 4. Συνολικά, το αντιγόνο επιφανείας ήταν <1 IU/ml σε 14/40 ασθενείς και χαμηλότερο από το όριο ανίχνευσης (=0,05 IU/ml) σε 10/20 ασθενείς και το 51% των ασθενών (11/20) πέτυχε ορομετατροπή. Δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στην αποτελεσματικότητα μεταξύ των δύο NAP.

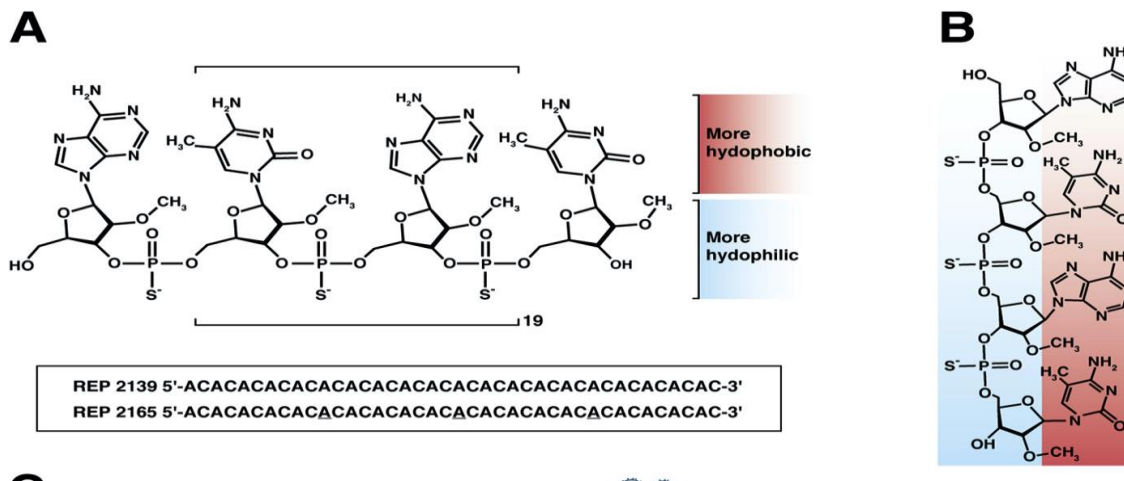
Στην πειραματική ομάδα στο τέλος της θεραπείας (w49) οι 14/20 ασθενείς είχαν αντιγόνο επιφανείας <0,05 IU/ml. Στο τέλος της θεραπείας (w49 για την πειραματική ομάδα και w73 για την ομάδα ελέγχου) η συνδυασμένη μείωση του αντιγόνου επιφανείας ήταν >1 log₁₀ σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα, <1 IU/ml σε 27/40 ασθενείς και <0,05 IU/ml σε 24/40 ασθενείς. Οι τίτλοι του anti-HBs αυξήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε θεραπευτικά επίπεδα σε 24/40 ασθενείς (>10 IU/ml). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης μετά το τέλος της θεραπείας, οι 17/34 είχαν επίπεδα αντιγόνου επιφανείας <1 IU/ml και οι 14/34 <0,05 IU/ml.

Οι προβληματισμοί απορρέουν από το μικρό αριθμό ασθενών, τα κριτήρια ένταξης και το χρόνο παρακολούθησης των ασθενών μετά το τέλος του θεραπευτικού συνδυασμού: Θα διατηρηθεί η μείωση του αντιγόνου επιφανείας περισσότερο από 48 εβδομάδες; Ποια είναι η αποτελεσματικότητα των NAPs σε α) HBeAg θετική χρόνια ηπατίτιδα Β (με υψηλούς τίτλους αντιγόνου επιφανείας; β) σε ασθενείς με υψηλότερα αρχικά επίπεδα ALT ή προχωρημένη ίνωση; γ) είναι αναγκαία η συγχορήγηση με peg-IFN; Δυστυχώς, οι ερευνητές δεν μελέτησαν ανοσολογικούς δείκτες. Εφόσον τα NAPs μειώνουν την έκκριση HBsAg/SVP αλλά δεν μειώνουν την σύνθεση των RNA που κωδικοποιούν το αντιγόνο επιφανείας και τις πρωτεΐνες της σύνθεσής του, δεν μπορεί να αποκλεισθεί τοξικότητα εκ της

ενδοκυττάριας άθροισης αυτών. Επιπλέον, δεν είναι γνωστές οι λεπτομέρειες του τρόπου δράσης τους.

Σε αρκετούς ασθενείς της μελέτης η αύξηση της ALT συσχετίστηκε με ορομετατροπή. Είναι όμως εξαιρετικά σημαντική (και δύσκολη) η διάκριση μεταξύ μιας «καλής» αύξησης (που οδηγεί σε ορομετατροπή του αντιγόνου επιφανείας) και μιας «κακής» (που οδηγεί σε άρση αντιρρόπησης και ηπατική ανεπάρκεια), καθώς και της φαρμακευτικής τοξικότητας. Στη μελέτη των Bazinet και συνεργατών αναφέρεται ένας ασθενής με ιολογική υποτροπή 12 εβδομάδες μετά το τέλος της αγωγής και άρση αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας που βελτιώθηκε με υποστηρικτική θεραπεία, δεν υπήρξε όμως μεγάλη παρακολούθηση.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της μελέτης είναι εντυπωσιακά, αλλά απαιτούνται μεγαλύτερες, πολυκεντρικές μελέτες φάσης II/III για την τεκμηρίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των NARs, καθώς και ανάπτυξη βιοδεικτών (γενετικών, ανοσολογικών) που θα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί παράγοντες καλής και εμμένουσας απόκρισης σε αυτά τα μόρια.



Link άρθρου: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.058/>

Βιβλιογραφία

- 1.Ghany MG, Feld JJ, Chang KM et al. Serum alanine aminotransferase flares in chronic hepatitis B infection: the good and the bad. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020;5:406-416
- 2.Fanning GC, Zoulim F, Hou J et al. Therapeutic strategies for hepatitis B virus infection:towards a cure. Nat Rev Drug Disc 2019;18:827-844

Μπέλλου Αριστέα

Παθολόγος-Ηπατολόγος

Επιστημονική Συνεργάτιδα

Παθολογικής Κλινικής & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου

Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα Ήπατος

Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας