

Xalnesiran with or without an Immunomodulator in Chronic Hepatitis B

Hou J et al. *N Engl J Med* 2024;391:2098-2109, DOI: 10.1056/NEJMoa2405485

Abstract

Background

Xalnesiran, a small interfering RNA molecule that targets a conserved region of the hepatitis B virus (HBV) genome and silences multiple HBV transcripts, may have efficacy, with or without an immunomodulator, in patients with chronic HBV infection.

Methods

We conducted a phase 2, multicenter, randomized, controlled, adaptive, open-label platform trial that included the evaluation of 48 weeks of treatment with xalnesiran at a dose of 100 mg (group 1), xalnesiran at a dose of 200 mg (group 2), xalnesiran at a dose of 200 mg plus 150 mg of ruzotolimod (group 3), xalnesiran at a dose of 200 mg plus 180 µg of pegylated interferon alfa-2a (group 4), or a nucleoside or nucleotide analogue (NA) alone (group 5) in participants with chronic HBV infection who had virologic suppression with NA therapy. The primary efficacy end point was hepatitis B surface antigen (HBsAg) loss (HBsAg level, <0.05 IU per milliliter) at 24 weeks after the end of treatment. Safety was also assessed.

Results

Among 159 participants (30, 30, 34, 30, and 35 in groups 1 through 5, respectively), the primary end-point event occurred in 7% (95% confidence interval [CI], 1 to 22) of those in group 1, in 3% (95% CI, 0 to 17) of those in group 2, in 12% (95% CI, 3 to 28) of those in group 3, in 23% (95% CI, 10 to 42) of those in group 4, and in none (95% CI, 0 to 10) of those in group 5. In groups 1 through 5, respectively, HBsAg seroconversion occurred in 3%, none, 3%, 20%, and none of the participants at 24 weeks after the end of treatment. HBsAg loss with or without seroconversion occurred only in participants with a screening HBsAg level below 1000 IU per milliliter. In groups 1 through 5, respectively, grade 3 or 4 adverse events occurred in 17%, 10%, 18%, 50%, and 6% of the participants, with the most frequent event being an elevated alanine aminotransferase level.

Conclusions

Among participants with chronic HBV infection who had virologic suppression with NA therapy, treatment with xalnesiran plus an immunomodulator resulted in HBsAg loss at 24 weeks after the end of treatment in a substantial percentage of participants. Grade 3 or 4 adverse events were not uncommon.

Σχόλιο:

Η χρόνια ηπατίτιδα Β (ΧΗΒ) αποτελεί σημαντικό αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας σε παγκόσμιο επίπεδο καθώς περίπου 300.000 άτομα φέρουν θετικό αντιγόνο επιφανείας (Hepatitis B Surface Antigen, HBsAg). Η αγωγή με νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα (NAs) επιτυγχάνει καταστολή του ιικού πολλαπλασιασμού, μειώνοντας την πιθανότητα σχετιζόμενων με το ήπαρ δυσμενών συμβαμάτων. Ωστόσο, η λειτουργική ίαση, οριζόμενη ως απώλεια του HBsAg με ταυτόχρονα μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο μετά τη διακοπή της λαμβανόμενης αγωγής, που μειώνει περαιτέρω των κίνδυνο δυσμενών συμβαμάτων, επιτυγχάνεται σε ελάχιστους ασθενείς.

Μια από τις υπό μελέτη παρεμβάσεις για την επίτευξη λειτουργικής ίασης είναι ο συνδυασμός παραγόντων που μειώνουν το αντιγονικό φορτίο με ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες που στοχεύουν στην αποκατάσταση της ανοσιακής εξουθένωσης που παρατηρείται στη ΧΗΒ. Το xalnesiran αποτελεί μικρό παρεμβαλλόμενο μόριο RNA (small interfering RNA, siRNA) που μέσω μετα-μεταγραφικής γονιδιακής αποσιώπησης, καταστέλλει την παραγωγή HBsAg. Στην παρούσα φάση 2 μελέτη, χορηγήθηκε σε ασθενείς με ΧΗΒ που είχαν πετύχει καταστολή του ιικού πολλαπλασιασμού με χρήση NAs. Ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε η απώλεια του HBsAg, οριζόμενη ως HBsAg <0.05 IU/ml, 24 εβδομάδες μετά το πέρας της αγωγής.

Το δοσολογικό σχήμα για το xalnesiran ήταν 100 ή 200 ανά 4 εβδομάδες, υποδορίως. Οι 2 δοσολογίες xalnesiran (ομάδες 1 και 2) συγκρίθηκαν με το συνδυασμό xalnesiran – ruzotolimod (αγωνιστής toll-like receptor 7) (ομάδα 3), με το συνδυασμό xalnesiran - πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη alpha-2a (ομάδα 4) και με τη μονοθεραπεία με NAs (ομάδα 5). Η διάρκεια της παρέμβασης ήταν 48 εβδομάδες, με παρακολούθηση επιπλέον 48. Η αγωγή με NAs συνεχιζόταν σε όλες τις ομάδες, εκτός αν πληρούνταν τα

προκαθορισμένα κριτήρια διακοπής τους είτε στο τέλος των 48 εβδομάδων είτε στο διάστημα παρακολούθησης.

Στη μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς 18-65 ετών με ΧΗΒ, υπό αγωγή με entecavir, tenofovir alafenamide ή tenofovir disoproxil fumarate για τουλάχιστον 12 μήνες προ της ένταξης τους. Επιπλέον κριτήρια ήταν τα επίπεδα HBV-DNA < 20 IU/ml και ALT < 1.5 φορά της ανώτερης φυσιολογικής τιμής. Σημειώνεται ότι ασθενείς με προχωρημένη ίνωση ή κίρρωση αποκλείστηκαν. Συνολικά, εντάχθηκαν 160 ασθενείς, 94% Ασιάτες, 70% ΗΒeAg αρνητικοί.

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο επετεύχθη στο 7% και 3% των ομάδων xalnesiran 100 και 200 mg αντιστοίχως, στο 12% στο συνδυασμό με ruzotolimod, στο 23% στο συνδυασμό με ιντερφερόνη και σε κανέναν στη μονοθεραπεία με NAs. Ωστόσο, απώλεια του HBsAg παρατηρήθηκε μόνο σε ασθενείς με επίπεδα HBsAg < 1000 IU/ml κατά την ένταξη. Σε αυτή την ομάδα, τα ποσοστά απώλειας HBsAg ανά παρέμβαση ήταν 14%, 7%, 24%, 47% και 0%. Πέραν της απώλειας HBsAg, παρατηρήθηκε αύξηση του αριθμού ασθενών με HBsAg < 100 IU/ml. Σημειώνεται πάντως η προοδευτική μείωση της ανταπόκρισης κατά το διάστημα παρακολούθησης.

Αναφορικά με τη διακοπή των NAs, για τις ομάδες 1 έως 4, το 47% των ασθενών πληρούσε κριτήρια διακοπής, εκ των οποίων το 32% τα διέκοψε. Το 60% αυτών συνέχισε να μη λαμβάνει NAs 48 εβδομάδες μετά τη διακοπή της παρέμβασης.

Ως προς την ασφάλεια, η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η άνοδος των αμινοτρανσφερασών ακολουθούμενη από τις λοιμώξεις αναπνευστικού. Και οι 2 ήταν συχνότερες στο συνδυασμό xalnesiran – ιντερφερόνης. Στη συγκεκριμένη ομάδα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες οδήγησαν σε διακοπή της αγωγής στο 20% των ασθενών.

Περιορισμοί της μελέτης είναι ο μικρός αριθμός ασθενών, με επικράτηση των Ασιατών και του ανδρικού φύλου και ο αποκλεισμός των ασθενών με προχωρημένη ίνωση/κίρρωση. Επιπλέον, το διάστημα παρακολούθησης των 48 εβδομάδων δεν επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων για τη διατήρηση του αποτελέσματος μακροπρόθεσμα.

Συμπερασματικά, ο συνδυασμός του siRNA calnesiran με ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια του HBsAg σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με HBsAg αναφοράς < 1000 IU/ml. Όμως, οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του συνδυασμού και η περιορισμένη αποτελεσματικότητα του calnesiran ως μονοθεραπεία, καταδεικνύουν την ανάγκη συνέχισης της έρευνας για νέες θεραπείες στη ΧΗΒ.