

The oral toll-like receptor-7 agonist GS-9620 in patients with chronic hepatitis B virus infection

[Edward J. Gane](#), [Young-Suk Lim](#), [Stuart C. Gordon](#), et al.

[J Hepatol](#). 2015;63(2):320-328

Το GS-9620 είναι αγωνιστής του υποδοχέα toll-like receptor 7, χορηγούμενος από το στόμα, διέγερση του οποίου προκαλεί δραστηριοποίηση φυσικών και επίκτητων ανοσολογικών μηχανισμών. Δύο διπλές-τυφλές μελέτες φάσης 1b αξιολόγησαν την ασφάλεια, τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική του GS-9620 σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β. Στις μελέτες συμμετείχαν 49 ασθενείς, οι οποίοι δεν είχαν λάβει ποτέ αγωγή (naïve) και 51 ασθενείς υπό θεραπεία, που είχαν πλήρη ιολογική ανταπόκριση (μη ανιχνεύσιμο HBV DNA). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 5:1 είτε σε GS-9620 (σε δόσεις 0.3 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg) είτε σε εικονικό φάρμακο χορηγούμενα μία ή δύο φορές ημερησίως με μεσοδιάστημα 7 ημερών η καθεμία. Η φαρμακοδυναμική μελέτη περιελάμβανε την εκτίμηση της περιφερικής mRNA έκφρασης του επαγόμενου από την ιντερφερόνη γονιδίου 15, (ISG15), της επαγόμενης από την ιντερφερόνη-γ πρωτεΐνης 10, καθώς και της ιντερφερόνης-α ορού. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν άνδρες (74%) και HBeAg αρνητικοί (75%). Η θεραπεία ήταν καλά ανεκτή: 58% των ασθενών παρουσίασαν ≥ 1 ανεπιθύμητη ενέργεια (ήπιας και μέτριας βαρύτητας), με συχνότερη την κεφαλαλγία. Δεν υπήρχαν περιστατικά διακοπής θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Δεν διαπιστώθηκε κλινικά σημαντική ελάττωση των επιπέδων HBsAg ή HBV DNA. Σε όλους ασθενείς παρατηρήθηκε παροδική, δόσοεξαρτούμενη επαγωγή της περιφερικής έκφρασης του γονιδίου ISG15, η οποία ήταν μέγιστη 48 ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου και επανερχόταν σε αρχικά επίπεδα την 7η μέρα. Υψηλότερη δόση GS-9620, θετικό HBeAg και χαμηλά αρχικά επίπεδα HBsAg σχετιζόταν με μεγαλύτερη πιθανότητα έκφρασης του ISG15. Τα επίπεδα της IFN-α ορού ήταν μη ανιχνεύσιμα στην πλειοψηφία (88%) των ασθενών κατά τη διάρκεια αγωγής.

Οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η από το στόματος χορήγηση του GS-9620 είναι ασφαλής, επάγει την περιφερική έκφραση του ISG15 χωρίς αύξηση των επιπέδων IFN-α ορού.

Έλενα Βεζαλή