

Safety and efficacy of GST-HG141, a novel HBV capsid assembly modulator, for the treatment of chronic hepatitis B patients with low-level viremia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase II study

Wang C et al. EClinicalMedicine. 2025 Aug 2;87:103400.

doi: 10.1016/j.eclinm.2025.103400.

Background: Chronic hepatitis B (CHB) remains a major global health challenge with no curative therapies. Approximately 15-40% of patients treated with current standard-of-care antiviral therapies such as nucleos(t)ide analogs (NUCs), including entecavir (ETV) and tenofovir (TDF/TAF), fail to fully suppress serum HBV DNA, resulting in persistent low-level viremia (LLV), which is associated with increased risks of cirrhosis, liver failure, and hepatocellular carcinoma. GST-HG141, a novel HBV capsid assembly modulator, previously demonstrated favorable safety and antiviral activity in a Phase Ib study, offering a promising approach for LLV management in CHB patients.

Methods: This Phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial evaluated the efficacy and safety of GST-HG141 in CHB patients with LLV. It is registered at ClinicalTrials.gov (NCT05637541) and Clinical Trial Registry (GST-HG141-II-02). From January 2023 to July 2024, 144 patients were screened across ten research centers in China, and 90 eligible participants were enrolled. All participants had been on NUC therapy for over one year, with serum HBV DNA levels between 20 and 2000 IU/mL and ALT $\leq 5 \times$ ULN. Patients were randomized 1:1:1 to receive low-dose GST-HG141 (50 mg BID, n = 30), high-dose GST-HG141 (100 mg BID, n = 30), or placebo (n = 30), administered orally for 24 weeks. The primary endpoint was the proportion of participants achieving serum HBV DNA levels below the lower limit of detection (<20 IU/mL) at Week 24. Secondary endpoints included changes in HBV DNA levels and other virological markers from baseline. A 4-week follow-up phase assessed safety and sustained virologic response.

Findings: A total of 89 patients who received at least one dose of study medication were enrolled. Among them, eighty patients completed the treatment and were included in the per-protocol analysis: 25 in the low-dose group, 27 in the high-dose group, and 28 in the placebo group. GST-HG141 significantly reduced serum HBV DNA levels in CHB patients with suboptimal responses to prior NUC therapy. By week 24, 84.0% of patients in the low-dose group and 81.5% in the high-dose group achieved HBV DNA <20 IU/mL, compared to 32.1% in the placebo group ($p < 0.05$ for both treatment groups vs. placebo). Mean HBV DNA reductions exceeded 1 log₁₀ IU/mL in both GST-HG141 groups. Additionally, pregenomic RNA (pgRNA) levels also declined by an average of 1.7 log₁₀ copies/mL, with 60% and 55% of participants in the low- and high-dose groups, respectively, achieving undetectable pgRNA compared to 9.5% in the placebo group. Safety profiles were favorable with good tolerability and comparable for adverse events across all groups.

Interpretation: GST-HG141, administered orally at 50 and 100 mg BID, was safe, well-tolerated, and highly effective in suppressing residual HBV DNA and pgRNA levels in CHB patients with LLV. These results support the further development of GST-HG141 as a novel therapeutic option for CHB patients inadequately responding to conventional NUC treatment.

Σχολιασμός:

Ο κλινικός στόχος της χορήγησης θεραπείας σε ασθενείς με Χρόνια Ηπατίτιδα Β (ΧΗΒ) είναι η βελτίωση της επιβίωσης αποτρέποντας την εμφάνιση κίρρωσης, ηπατικής ανεπάρκειας, ηπατοκυτταρικού καρκίνου και σχετιζόμενου με το ήπαρ θανάτου. Καθώς η αξιολόγηση επίτευξης του κλινικού στόχου απαιτεί μακροχρόνια παρακολούθηση, στις κλινικές μελέτες τίθενται στόχοι μεταβολής βιοδεικτών που έχουν σχετιστεί με βελτίωση της έκβασης. Έτσι, ο ιδεατός στόχος είναι η χαρακτηριζόμενη ως πλήρης ίαση, η εκκρίωση δηλαδή τόσο του cccDNA όσο και του ενσωματωμένου γενετικού υλικού της HB. Καθώς αυτό επί του παρόντος είναι ανέφικτο, αμέσως επόμενος στόχος είναι η λειτουργική ίαση, οριζόμενη ως απώλεια του HBsAg (όριο ανίχνευσης 0.05 IU/mL) με ταυτόχρονα HBV DNA χαμηλότερο από το όριο ποσοτικοποίησης (< 10 IU/ml), 24 εβδομάδες μετά το πέρας της χορηγούμενης αγωγής.¹ Ωστόσο, οι υπάρχουσες θεραπευτικές επιλογές, δηλαδή τα νουκλεοσ (τ) ιδικά ανάλογα ((nucleos(t))ide analogs, NUCs) και η ιντερφερόνη, οδηγούν σε απώλεια του HBsAg σε ελάχιστο ποσοστό των ασθενών.² Επιπλέον, ορισμένοι ασθενείς αποτυγχάνουν να επιτύχουν επαρκή καταστολή του HBV DNA παρά την συμμόρφωση στην αγωγή με NUCs. Για αυτό το λόγο, αυτή τη στιγμή βρίσκονται υπό μελέτη παράγοντες με δράση σε διάφορα σημεία του κύκλου ζωής της HB. Μια από τις υπό μελέτη κατηγορίες είναι οι Capsid Assembly Modulators (CAMs) που δρουν παρεμποδίζοντας το σχηματισμό λειτουργικών ιικών καψιδίων.³

Το παρόν άρθρο αφορά μελέτη φάσης II ενός μορίου της κατηγορίας CAMs, συγκεκριμένα του GST-HG141. Στη μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς με ΧΗΒ υπό αγωγή με NUCs για τουλάχιστον ένα έτος, HBV-DNA μεταξύ 20 και 2000 IU/mL και ALT $\leq 5 \times$ ULN. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 για να λάβουν GST-HG141 50 mg, n = 30), GST-HG141 100 mg, n = 30) ή εικονικό φάρμακο (n = 30), χορηγούμενα από του στόματος για 24 εβδομάδες. Πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επίτευξη HBV DNA κάτω από το κατώτερο όριο ανίχνευσης (< 20 IU/mL) την εβδομάδα 24. Δευτερεύοντα καταληκτικά ήταν, μεταξύ άλλων, οι μεταβολές στα επίπεδα HBV DNA και HBsAg. Ακολούθησε περίοδος παρακολούθησης 4 εβδομάδων για την αξιολόγηση της ασφάλειας.

Συνολικά εντάθηκαν 90 ασθενείς, HBeAg θετικοί σε ποσοστό 73.3-86.2%, με μέση τιμή HBV-DNA 328,44 έως 447,83 IU/mL στις διάφορες ομάδες ασθενών. Μέχρι την εβδομάδα 24, το 84,0% των ασθενών στην ομάδα χαμηλής δόσης και το 81,5% στην ομάδα υψηλής δόσης πέτυχαν HBV DNA < 20 IU/mL, σε σύγκριση με το 32,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p < 0,05$ και για τις δύο ομάδες θεραπείας έναντι του εικονικού φαρμάκου). Οι μέσες μειώσεις του HBV DNA υπερέβησαν το 1 $\log_{10}$ IU/mL και στις δύο ομάδες GST-HG141. Επιπλέον, τα επίπεδα pregenomic RNA (pgRNA) μειώθηκαν κατά μέσο όρο κατά 1,7 $\log_{10}$ αντίγραφα/mL, με το 60% και το 55% των συμμετεχόντων στις ομάδες χαμηλής

και υψηλής δόσης, αντίστοιχα, να επιτυγχάνουν μη ανιχνεύσιμο pgRNA, σε σύγκριση με το 9,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σημειώνεται ότι η μεταβολή των επιπέδων HBsAg μεταξύ των 3 ομάδων ήταν μη στατιστικά σημαντική. Το προφίλ ασφάλειας ήταν ευνοϊκό, με καλή ανοχή και συγκρίσιμα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών σε όλες τις ομάδες.

Συμπερασματικά, το GST-HG141, χορηγούμενο από το στόμα σε δόσεις 50 και 100 mg δύο φορές την ημέρα, ήταν ασφαλές, καλά ανεκτό και αποτελεσματικό στην καταστολή του HBV DNA και τη μείωση του pgRNA σε ασθενείς με ΧΗΒ και χαμηλό αλλά όχι μη ανιχνεύσιμο ιϊκό φορτίο υπό NUCs. Αυτά τα αποτελέσματα υποστηρίζουν την περαιτέρω ανάπτυξη του GST-HG141 ως μια νέα θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με ΧΗΒ που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στη συμβατική θεραπεία με NUC.

¹Ghany MG et al. Guidance on treatment endpoints and study design for clinical trials aiming to achieve cure in chronic hepatitis B and D: Report from the 2022 AASLD-EASL HBV-HDV Treatment Endpoints Conference. Hepatology. 2023 Nov 1;78(5):1654-1673.

² Scaglione SJ et al. Gastroenterology. 2012 May;142(6):1360-1368.e1.

³ Pavlova A et al. The Mechanism of Action of Hepatitis B Virus Capsid Assembly Modulators Can Be Predicted from Binding to Early Assembly Intermediates. J Med Chem. 2022 Mar 24;65(6):4854-4864.