

Evaluación de las terapias de RNAi VIR-2218 y ALN-HBV para la hepatitis B crónica: Resultados de ensayos clínicos aleatorizados.

Referencia original: Gane E, Lim Y, Kim JB, Jadhav V, Shen L, Bakardjiev A, et al. Evaluation of RNAi therapeutics VIR-2218 and ALN-HBV for chronic hepatitis B: Results from randomized clinical trials. *Journal of Hepatology* 2023; 79: 924-32.

Resumen: El objetivo de este trabajo es evaluar la seguridad y tolerabilidad de ALN-HBV y VIR-2218 (tratamientos basados en ácido ribonucleico interferente pequeño, en investigación). Se utilizó un modelo de ratón quimérico para evaluar la seguridad de las dos moléculas con dosis crecientes y mediciones de ALT humana (hALT1). Se observó una disminución significativa de los niveles de hALT1 con VIR-2218 y un ascenso con ALN-HBV dependiente de dosis. Se comunica también la evaluación clínica en voluntarios sanos en dos ensayos de seguridad (ALN-HBV-001 y el VIR-2218-1001) con 24 y 49 participantes respectivamente, en fase I y I/II, randomizados y controlados con placebo, con diferentes dosis tanto de ALN-HBV como de VIR-2218 en una única administración el día 1 del estudio y seguimiento a las 4 y 12 semanas respectivamente. Efectos adversos destacables en ambos ensayos: nasofaringitis, cefalea y de reacción local tras la inyección, que fueron leves y no requirieron intervención. Hubo una elevación de la ALT en el 28% de los participantes con ALN-HBV frente a ninguno del grupo de VIR-2218. El tercer ensayo comunicado en este artículo es la segunda parte del VIR-2218-1001, estudio realizado en 32 sujetos con infección por VHB, no cirróticos, en tratamiento con NRTI y con viremia controlada. Los participantes reciben 2 dosis s.c. separadas 4

semanas de 20, 50, 100 o 200 mg. Seguimiento 12 semanas tras la segunda dosis. Las dosis más altas de VIR-2218 se asociaron a mayor caída de los niveles de HBsAg y un rebote más tardío tanto en sujetos con HBeAg positivo como negativo. Ningún participante negativizó el HBsAg ni seroconvirtió los HBsAc. Hubo elevaciones (todas asintomáticas) de ALT grado 1 en el 21% sin observarse relación con la dosis y con resolución durante el estudio.

Comentario: tras conseguir con los antivirales de acción directa frente al VHC, curar de forma generalizada a todo tipo de sujetos infectados, se ha quedado la infección crónica por VHB y VHD en un primer plano como reto para la cura de ambas infecciones. La vacunación generalizada frente al VHB es una estrategia muy eficiente para prevenir esta infección, aunque le sirve de poco a los 296 millones de personas infectadas por el VHB. Actualmente la piedra angular para la cura funcional del VHB son los inhibidores de la traducción, asociados a otros fármacos que actúen en otras dianas. Lo que se ha dado en llamar siRNA (*small-interfering RNA*) es tecnología basada en interferencia en el RNA viral para alterar la formación de proteínas y como resultado, disminuir o eliminar el HBsAg. La molécula VIR-2218 es una versión mejorada en seguridad de la previa (ALN-HBV) y la primera terapia de siRNA desarrollada clínicamente utilizando la tecnología Enhanced Stability Chemical Plus (ESC +) de Alnylam Pharmaceutical Company, que puede mejorar la estabilidad y minimizar la actividad fuera del objetivo, mejorando así el índice terapéutico. A pesar de las limitaciones del estudio (n pequeña, seguimiento corto, población la mayoría asiáticos, genotipo del VHB desconocido y que no se incluyen sujetos con fibrosis avanzada), se consigue reducción de niveles de HBsAg dosis dependiente, con muy buena tolerancia al fármaco. Estos resultados avalan

que se siga desarrollando VIR-2218 junto con otras moléculas frente a otras dianas, por ejemplo, un modulador de la cápside como bersacapavir, etc. Habrá que seguir investigando no obstante los principales obstáculos considerables para el uso de terapias antivirales basadas en siRNA como la alteración de la expresión de proteínas a largo plazo, la inestabilidad de los siRNA, los efectos fuera del objetivo, las respuestas inmunológicas y la resistencia a los medicamentos. En cualquier caso, el tratamiento actual con NRTI para el control de la viremia no solo debe ser indefinido, sino que además no logra (en la mayoría de los casos) la eliminación del HBsAg ni impide el desarrollo del CHC, por lo que sin duda son necesarios nuevos enfoques terapéuticos cuyo objetivo sea la cura funcional del VHB y con ello una disminución de la morbi-mortalidad.

Cristina Gómez Ayerbe

Unidad de Enfermedades Infecciosas

Hospital Virgen de la Victoria e IBIMA

Málaga