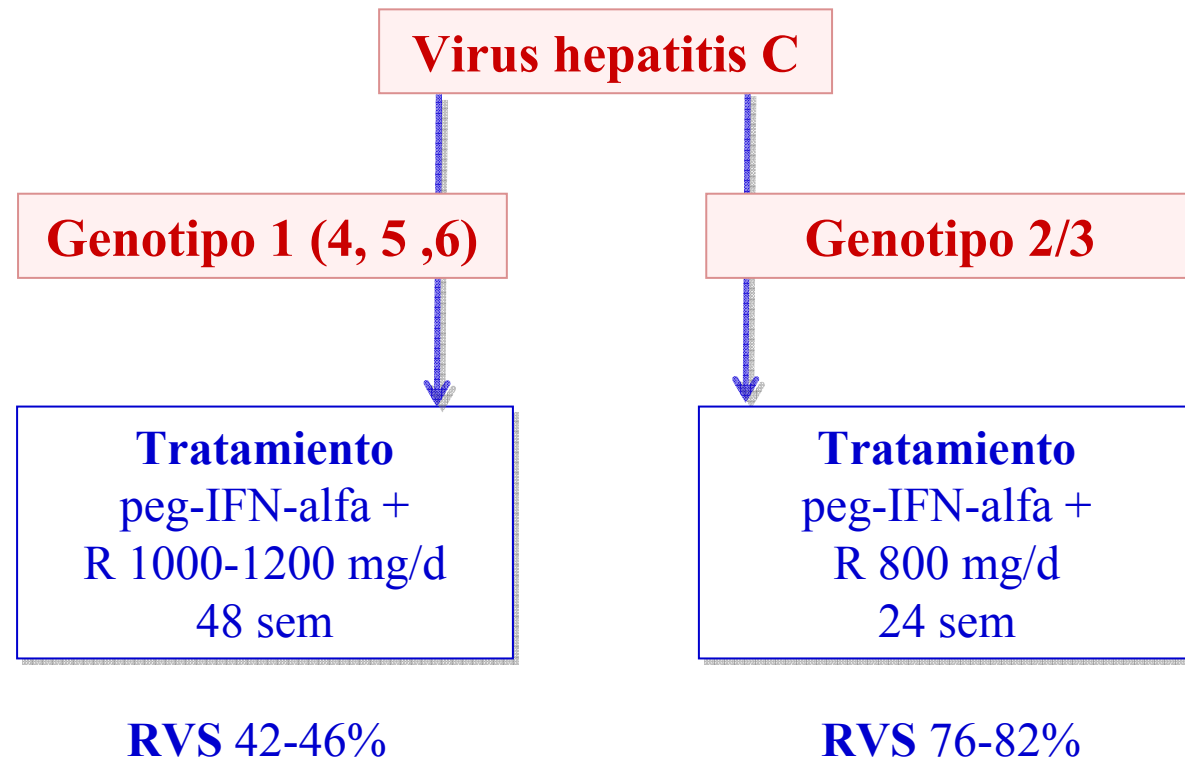

Actualización en hepatitis crónica C: Nuevos tratamientos

Agustín Albillos Martínez
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Universidad de Alcalá
Madrid

Barcelona, 2 de junio de 2010

Tratamiento estándar de la hepatitis C



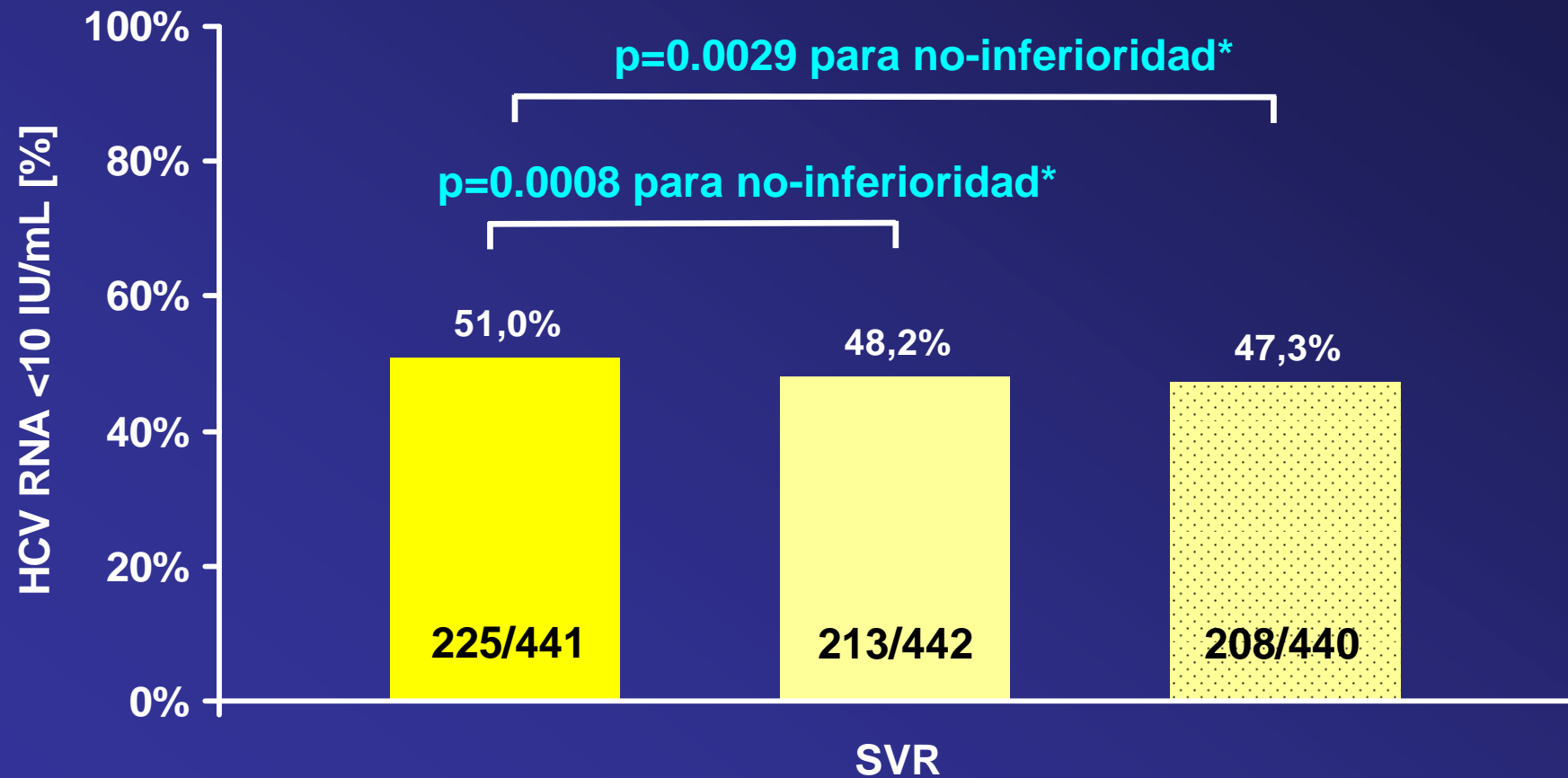
Respuesta insuficiente, efectos adversos, caro

Actualización en hepatitis crónica C: Nuevos tratamientos

- ▶ **Nuevos interferones**
- ▶ **Inhibidores de la proteasa**
- ▶ **Inhibidores de la polimerasa**
- ▶ **Nuevas combinaciones**

ACHIEVE 1 – RVS (ITT)m – Naïve GT1

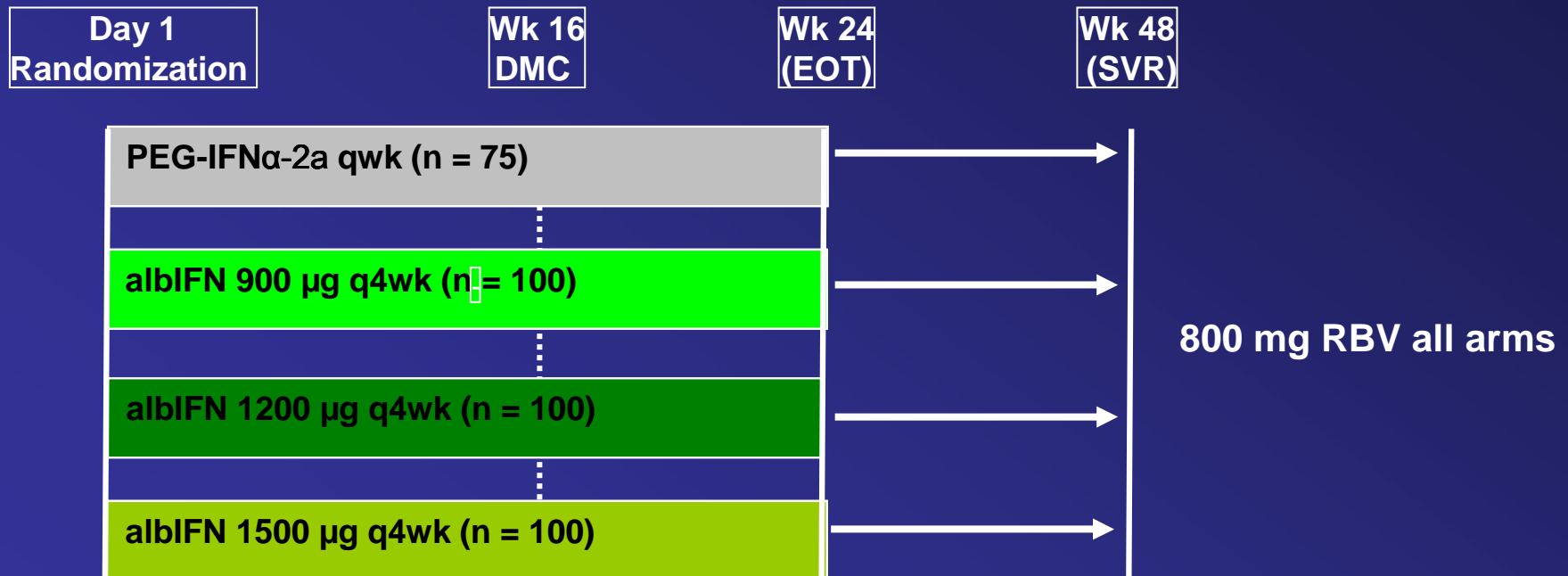
■ PEGASYS 180 µg ■ Albinterferon 900 µg ■ Albinterferon 1200 µg -> 900 µg



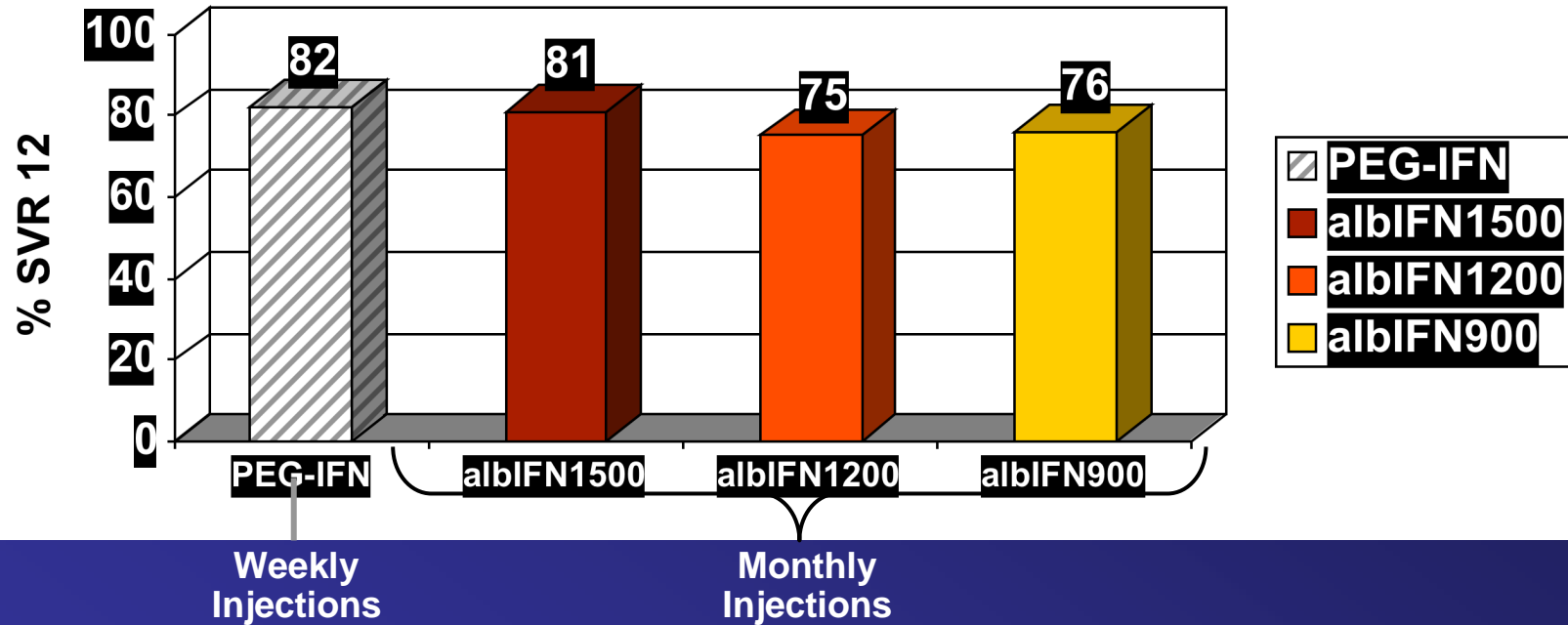
Sulkowski et al, AASLD 2009, oral (64)

AlbInterferon q4wk in Naïve GT 2/3 Patients B2202 Study

- ▶ Phase 2 dose-ranging study
- ▶ Randomized, open label, multi-center in EU, Asia, and Canada



SVR in gen 2/3 with Albuferon



- AE profile generally comparable for Peg-IFN vs albIFN 900, 1200, and 1800µg q4wk
 - Serious AE rates: 4% vs 4%, 3%, and 3%, respectively
 - Discontinuation rates due to AEs: 1% vs 1%, 3%, and 4%
 - No increase in serious/severe pulmonary AEs in albIFN vs Peg-IFN
 - Significantly lower hematologic reductions with albIFN

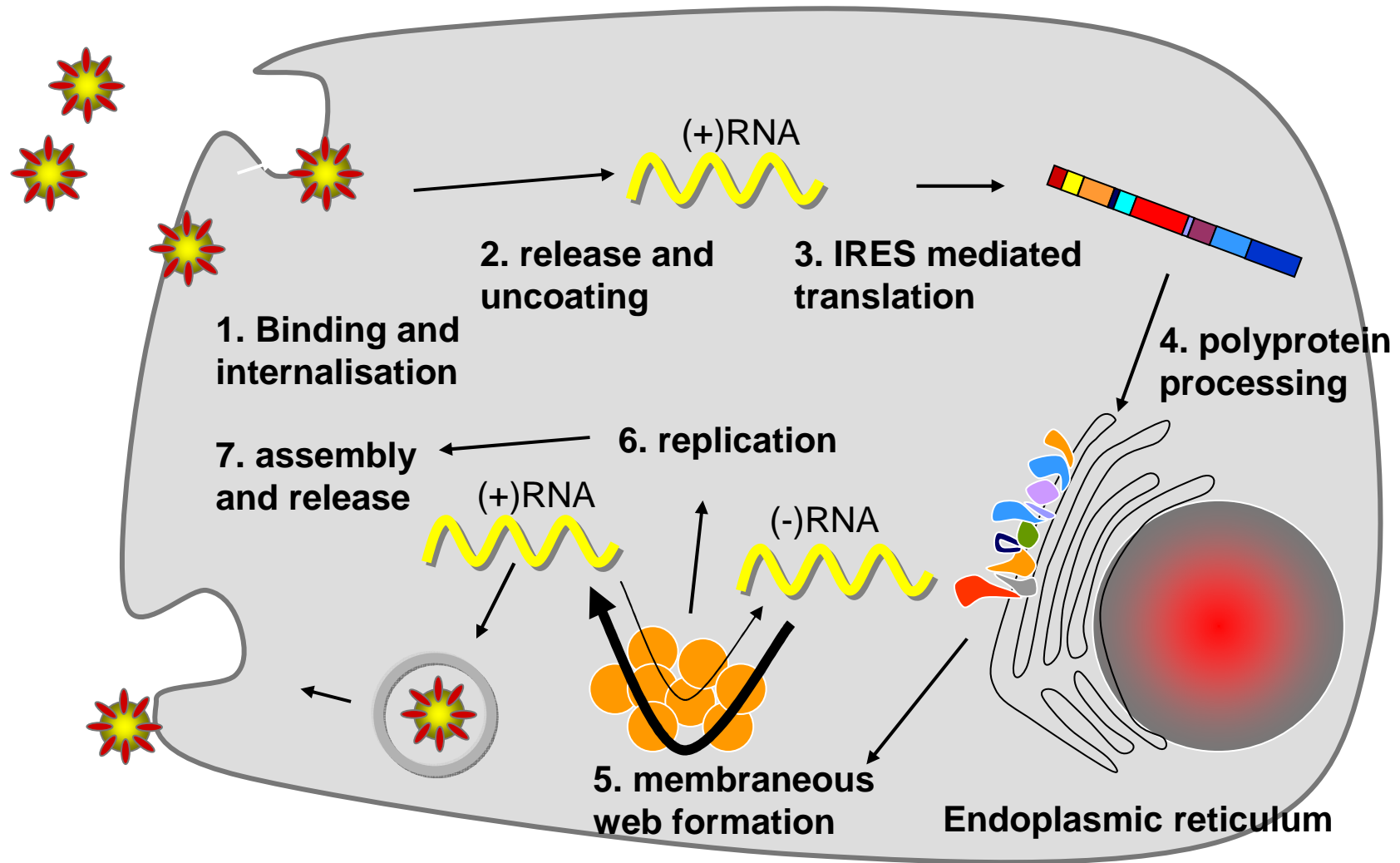
Actualización en hepatitis crónica C: Nuevos tratamientos

- ▶ **Nuevos interferones**
- ▶ **Inhibidores de la proteasa**
- ▶ **Inhibidores de la polimerasa**
- ▶ **Nuevas combinaciones**

Drugs that directly target the Hepatitis C Virus Studies in Phase 2 or 3*

COMPANY	DRUG	Ph II	Ph III
Schering-Plough	Boceprevir (SCH503034) Protease Inh.	██████████	██████████
Vertex	Telaprevir (VX-950) Protease Inh.	██████████	██████████
Medivir / Tibotec	TMC435 Protease Inh.	██████████	██████████
Merck	MK-7009 Protease inh.	██████████	██████████
Schering-Plough	Narlaprevir (SCH 9005518) Protease Inh.	██████████	██████████
ViroChem Pharma (acquired by Vertex)	VCH-759 Non Nuc Polymerase Inh.	██████████	██████████
Pfizer	Filibuvir (PF-868554) Non-Nuc Polym. Inh.	██████████	██████████
Roche / Pharmasset	R7128 Nucleoside Polymerase Inh.	██████████	██████████
Idenix	IDX184 Nucleoside Polymerase Inh.	██████████	██████████
iTherX (formerly Immusol)	ITX5061 Entry Inhibitor	██████████	██████████
Chiron / CSL	CSL123 Therapeutic Vaccine	██████████	██████████
Globeimmune	GI 5005 Therapeutic Vaccine	██████████	██████████
Intercell / Novartis	IC41 Therapeutic Vaccine	██████████	██████████

Hepatitis C virus life cycle



adapted from Moradpour D, et al. Nat Rev Microbiol 2007; 5: 453

Inhibidores de la proteasa

▶ Inhibidores de la Proteasa

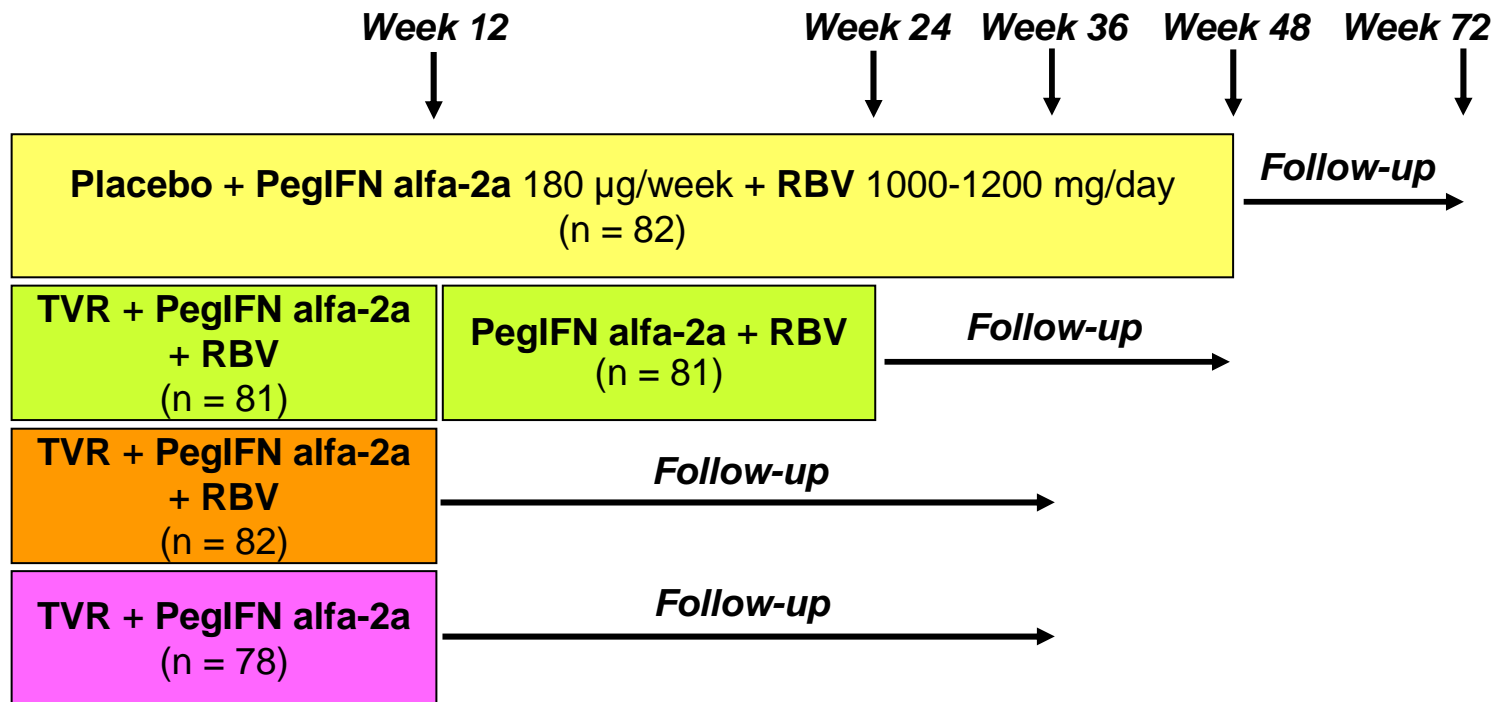
- Telaprevir
- Boceprevir

▶ La proteasa NS3 es necesaria para la modificación post-traslacional de la poliproteína VHC. NS4 es un cofactor.

▶ Los inhibidores de la proteasa se unen al sitio activo del enzima, bloqueando la liberación de proteínas no estructurales y evitando la replicación. Esta unión puede ser covalente (telaprevir, boceprevir) o no covalente (R7227, BILN 2061)

Treatment of chronic hepatitis C with telaprevir . PROVE 2

Telaprevir + PegIFN ± RBV in Treatment-Naive HCV GT 1 Patients



Patients received TVR 1250-mg loading dose followed by 750 mg every 8 hours or placebo. Patients received 12 or 24 weeks regardless of whether RVR occurred.

Treatment of chronic hepatitis C with telaprevir . PROVE 2

Telaprevir + PegIFN ± RBV in Treatment-Naive HCV GT 1 Patients

Outcome	PR48 (Control) (n = 82)	TVR Arms		
		T12/PR24 (n = 81)	TPR12 (n = 82)	T/P12 (No R) (n = 78)
Undetectable HCV RNA, n (%)				
• Week 4	11 (13)	56 (69)	66 (80)	39 (50)‡
• Week 12	35 (43)	59 (73)	66 (80)	48 (62)
• SVR	38 (46)	56 (69)*	49 (60)†	28 (36)‡
Relapse, n (%)	10 (22)	8 (14)	19 (30)	22 (48)

*P = .004

†P = .12

‡P > .20

Treatment of chronic hepatitis C with telaprevir . PROVE 2

Telaprevir + PegIFN ± RBV in Treatment-Naive HCV GT 1 Patients

Adverse events (%)	PR48 (Control) (n = 82)	TVR Arms		
		T12/PR24 (n = 81)	TPR12 (n = 82)	T/P12 (No R) (n = 78)
Pruritus	35	51	63	59
Rash	35	49	44	47
Nausea	40	48	48	31
Asthenia	32	46	52	38
Anemia	17	27	18	9

Rate of discontinuation due to adverse events similar between arms

PR48: 7%

T12/PR24: 14%

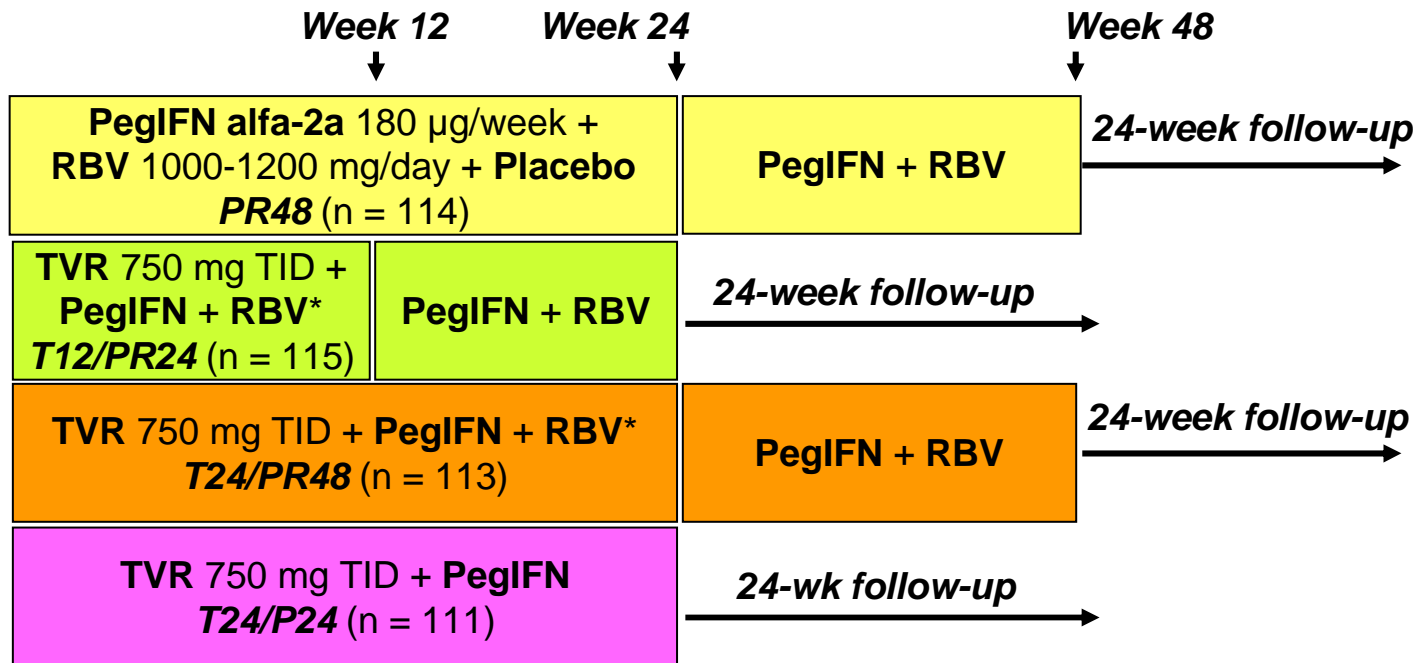
TP12 (no R): 9%

TPR12: 11%

Rash most common cause of discontinuation in TVR/pegIFN/RBV arms: 7%

Treatment of chronic hepatitis C with telaprevir . PROVE 3

Telaprevir + PegIFN ± RBV in HCV GT 1 Patients who failed P/R therapy



Prior Nonresponders : HCV RNA positive throughout treatment and at end of treatment (never undetectable)

Prior Relapsers: HCV RNA negative at end of treatment, but HCV RNA positive during follow-up

Prior Breakthroughs: Initially HCV RNA negative during P/R treatment, but positive at the end

Treatment of chronic hepatitis C with telaprevir . PROVE 3

Telaprevir + PegIFN ± RBV in HCV GT 1 Patients who failed P/R therapy

SVR	PR48 (Control) (n = 114)	TVR Arms		
		T12/PR24 (n = 115)	T24/PR48 (n = 113)	T24/P24 (No R) (n = 111)
Global	14	51*	53*	24*
Non-Resp.	9	39	38	11
Relapsers	20	69	76	42
V.Breakthrough	40	57	50	36

*p<0.05 vs PR48

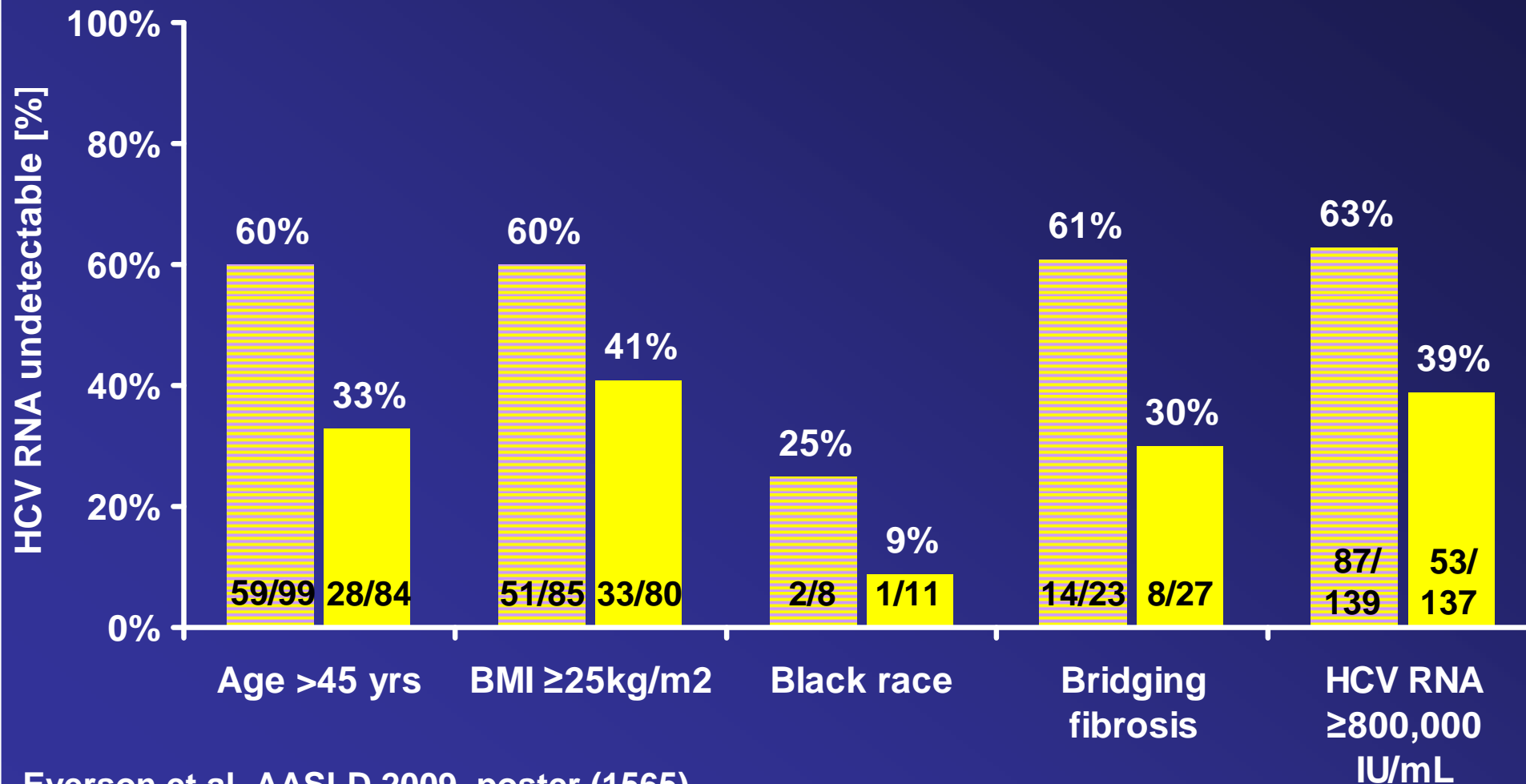
48 weeks follow-up in patients with SVR

SVR	TVR Arms		
	T12/PR24 (n = 57)	T24/PR48 (n = 50)	T24/P24 (No R) (n = 25)
Global	98*	100	100

*one patient lost of follow-up.

PROVE 1 and PROVE 2 – análisis de la SVR por subgrupos

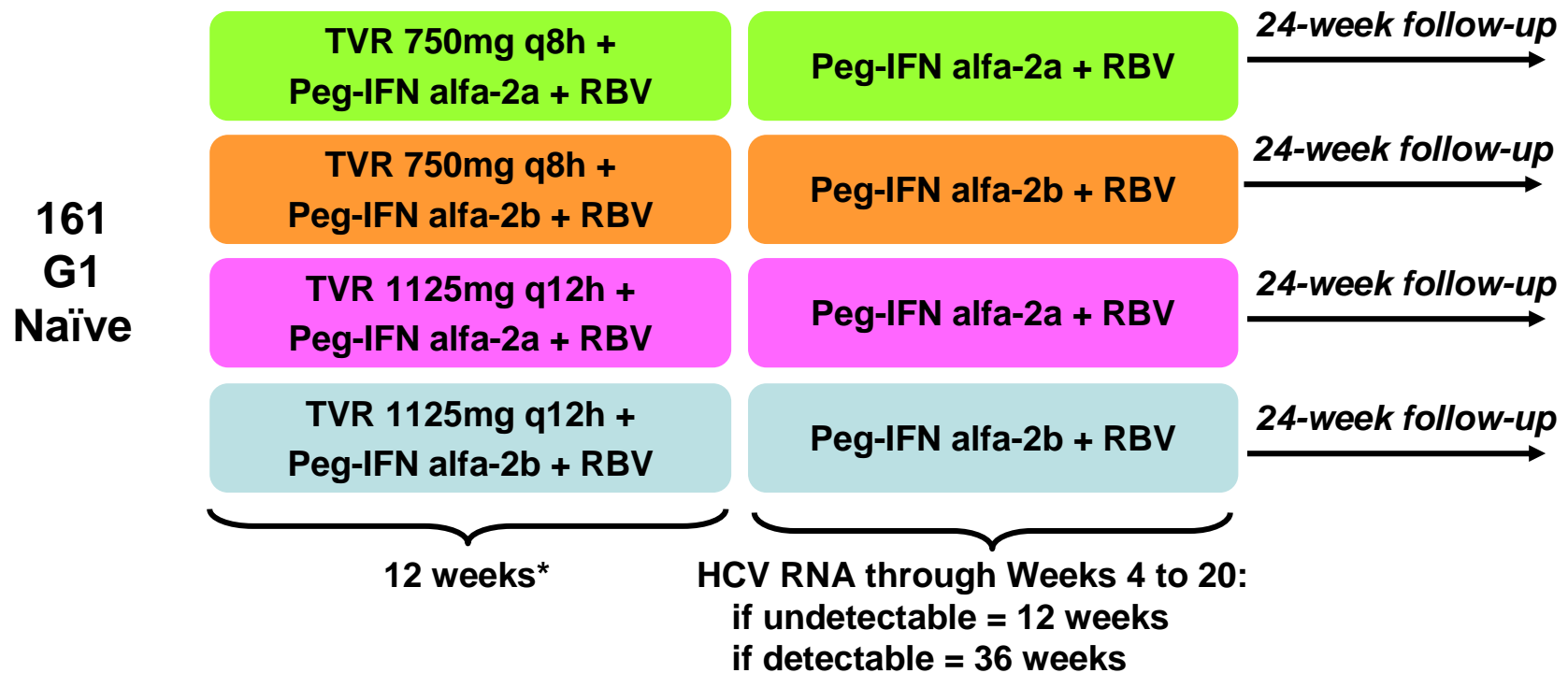
■ T12/PR24 Arm (n=160) ■ SOC (n=157)



Everson et al, AASLD 2009, poster (1565)

Treatment of chronic hepatitis C with telaprevir

Phase 2 study of Telaprevir administered q8h or q12h with Peginterferon Alfa2a or Alfa 2b and Ribavirin in naïve patients with Genotype 1 hepatitis C: Final Results



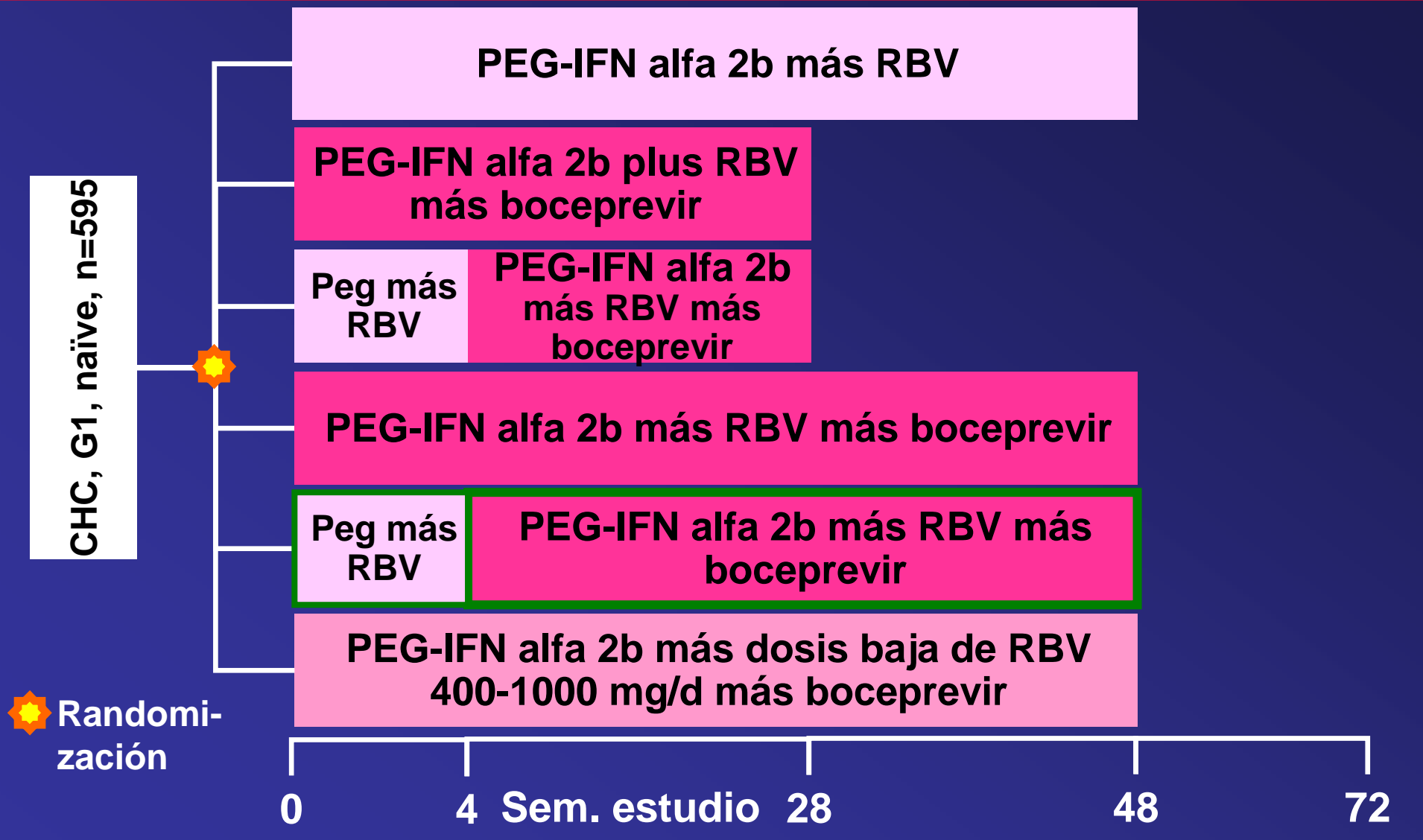
* TVR + Peg-IFN alfa-2a (180 µg/wk) + RBV (1000–1200 mg/d) or
TVR + Peg-IFN alfa-2b (1.5 µg/kg/wk) + RBV (800–1200 mg/d)

Treatment of chronic hepatitis C with telaprevir

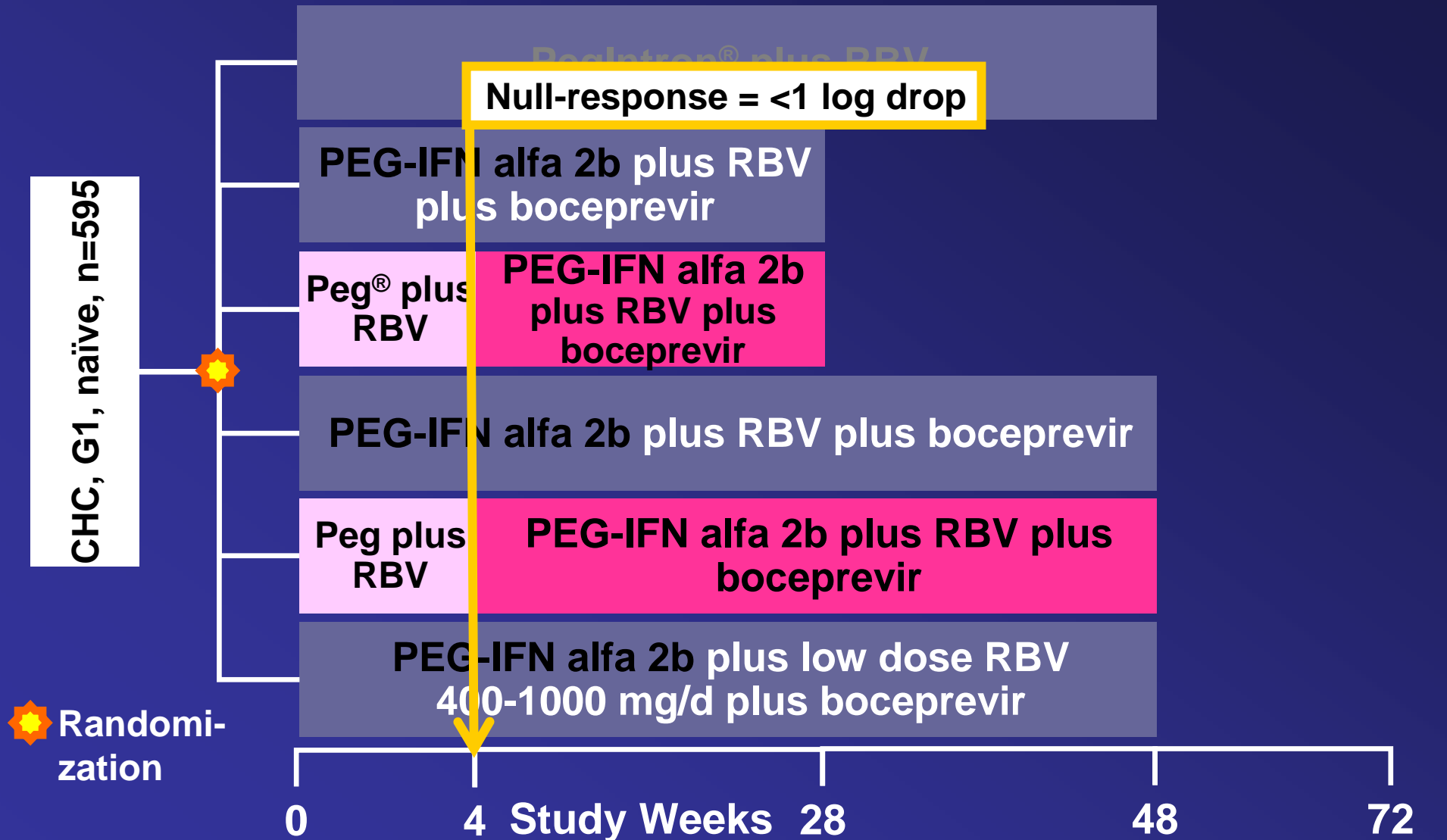
Phase 2 study of Telaprevir administered q8h or q12h with Peginterferon Alfa2a or Alfa 2b and Ribavirin in treatment-naïve patients with Genotype 1 hepatitis C: Final Results

Outcome	TVR 750 q8h + PEG2a + R 12 /PEG2a + R 36 (n = 40)	TVR 750 q8h + PEG2b + R 12 /PEG2b + R 36 (n = 42)	TVR 1125 q12h + PEG2a+R 12 /PEG2a+R 36 (n = 40)	TVR 1125 q12h + PEG2a+R 12 /PEG2a+R 36 (n = 39)
SVR (%)	85	81	83	82
SVR in RVR (%)	91	93	91	92
Outcome	TVR 750 q8h + PEG2a or PEG2b (n = 82)		TVR 1125 q12h + PEG2a or PEG2b (n = 79)	
SVR (%)	83		82	
Outcome	TVR 750 q8h or TVR 1125 q12h + PEG2a (n = 80)		TVR 750 q8h or TVR 1125 q12h + PEG2b (n = 81)	
SVR (%)	84		82	

HCV Estudio SPRINT-1 – Boceprevir más PEG-IFN alfa 2b ± RBV en **Naïve G1** – Fase II



HCV Estudio SPRINT-1 – Resultados basado en pacientes con respuesta en semana 4



Terapia combinada con Boceprevir en Null Responders a PEG-RIBA **4 semanas**

	28 semanas de terapia	48 semanas de terapia
SVR en null responders (Definido como una caída <1 log en sem 4)	25% (7/28)	55% (12/22)
SVR en non-null responders (Definido como una caída <1 log en sem 4)	72%	81%

Inhibidores de la proteasa NS34A del VHC

- Fármacos en desarrollo clínico:
Telaprevir (PROVE-1/2/3), Boceprevir (SPRINT-1)
- Activos frente a genotipo 1
- Rápida selección de mutantes en monoterapia: Resistencia de clase?
- Combinación con peg-IFN/RBV reduce la aparición de resistencias pero no la abole: resistencia se asocia con breakthrough/recaídas
- Aumento de RVS comparado con tratamiento estándar

Regímenes terapéuticos

Telaprevir

TVR 1125 mg/12 h + peg-IFN+R 12 sem
peg-IFN+RBV 12 sem

Boceprevir

peg-IFN+RBV 4 sem
BVR 800 mg/8 h + peg-IFN+RBV 24/44 sem

Respuesta viral sostenida

Pacientes	Telaprevir	Estándar
Nativos	69%	46%
No respondedores	39%	9%
Recidivante	69%	20%
	Boceprevir	Estándar
Nativos	75%	38%

Actualización en hepatitis crónica C: Nuevos tratamientos

- ▶ **Nuevos interferones**
- ▶ **Inhibidores de la proteasa**
- ▶ **Inhibidores de la polimerasa**
- ▶ **Nuevas combinaciones**

Inhibidores de la NS5B RNA polimerasa del VHC

Dos clases de inhibidores

Análogos de nucleósidos/nucleótidos

- Inhibidores del sitio activo (terminadores de cadena)
- Igualmente activos en todos los genotipos del VHC
- Barrera genética de resistencia alta

Compuestos: **RG7128** (Roche/Pharmasset), PSI-785/7977 (Pharmasset)
IDX184, PSI-938

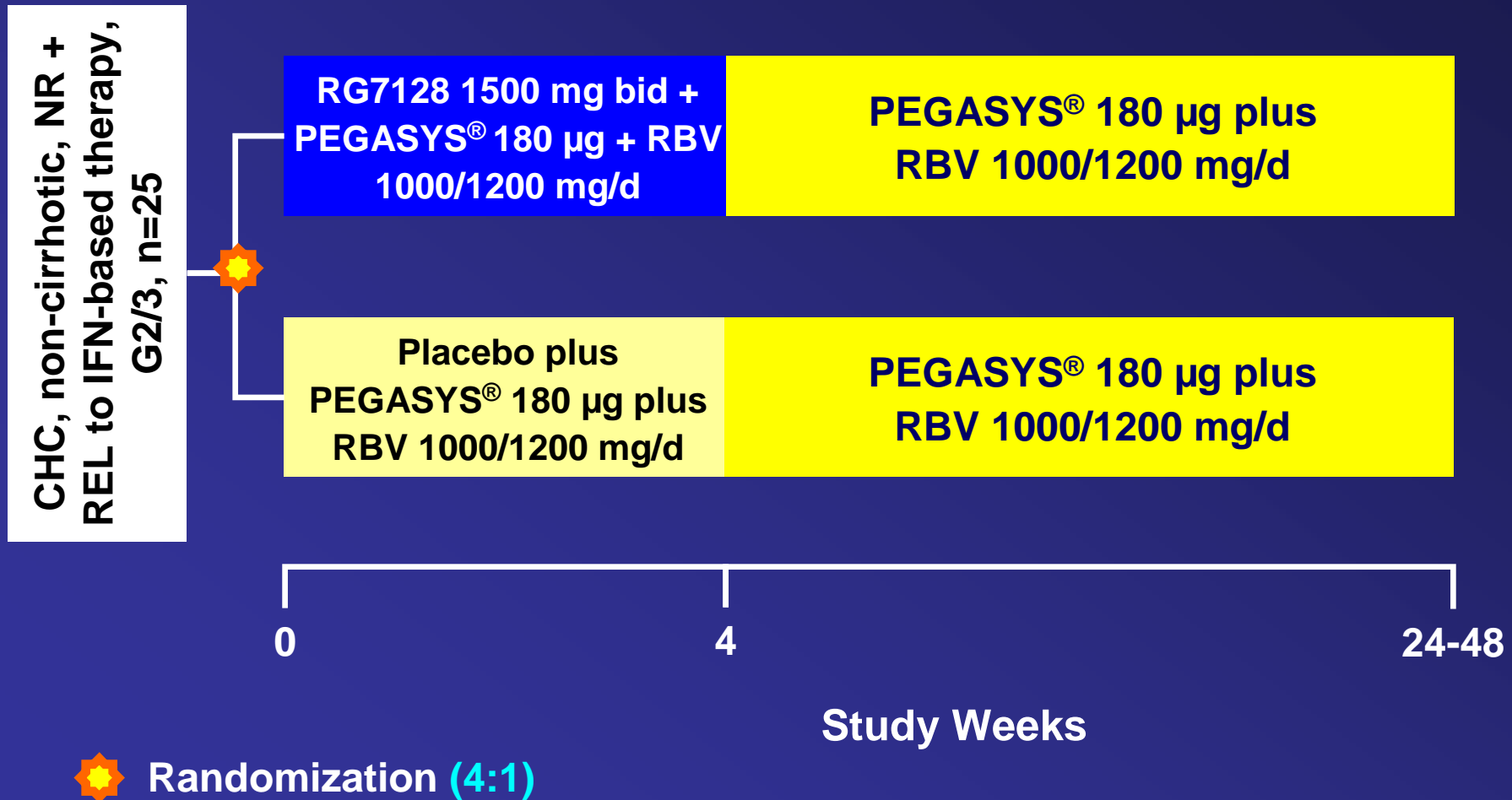
No nucleósidos

- Inhibidores alostéricos
- Varios lugares de unión a la superficie del enzima
- Espectro de acción restringido mayoría a genotipo 1
- Barrera genética de resistencia baja

Compuestos: ANA598 (Anadys), Filibuvir (Pfizer)
GS-9190 (Gilead), VX-222 (Vertex)

RG7128 plus PEGASYS® plus RBV in G2/3 NR and REL to IFN-based Therapy

NI



RG7128 plus PEGASYS® plus RBV in G2/3 NR and REL to IFN-based Therapy – Interim Results

NI

▶ Results:

- 10 NR (incl. 2 null responders), 10 REL, all 5 pts who received placebo were REL: 10 G2, 15 G3
- Placebo arm: 3/5 REL achieved SVR after 24 (n=1) or 48 weeks (n=2) SOC
- In the RG7128 groups, **90% had RVR and 65% SVR12**

Virologic response of RG7128 arm	RVR	EoT	SVR12
G2 non-responders, n=3	3/3	2/3	2/3
G2 relapsers, n=5	4/5	3/5	3/5
G3 non-responders, n=7	6/7	5/7	4/7
G3 relapsers, n=5	5/5	4/5	4/5

Actualización en hepatitis crónica C: Nuevos tratamientos

- ▶ **Nuevos interferones**
- ▶ **Inhibidores de la proteasa**
- ▶ **Inhibidores de la polimerasa**
- ▶ **Nuevas combinaciones**

Variantes resistentes del VHC surgen rápida y precozmente durante el tratamiento con antivirales

- Variabilidad genética alta (genotipos, quasiespecies)
- Polimerasa con errores de lectura, ausencia de corrector de pruebas
- Tasa de mutación alta ($1/10^5$ nucleótidos/ciclo de replicación)
 - 9% del genoma con 1 mutación
 - Tasa de producción de viriones alta (10^5 cél infectadas \rightarrow 10^{12} viriones/d)



- Todas las mutaciones posibles de 1/2 nucleótidos y casi todas las de 3 nucleótidos se generan diariamente
- Barrera genética necesaria para controlar la aparición de resistencias:
 - >3 mutaciones de nucleótidos: necesidad de terapia combinada

Resistencia del VHC a antivirales directos (DAA, STAT-C)

Nucleósidos presentan la barrera genética de resistencia viral más alta

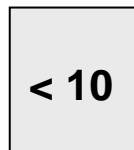
- No nucleósidos e inhibidores de la proteasa → mutantes frecuentes, barrera genética baja, replicación de mutantes fácil
- Nucleósidos → mutantes infrecuentes, barrera genética alta, replicación de mutantes difícil
- Más dianas y fármacos en el futuro (NS5A, NS4B, inhibidores de la entrada ...)

La combinación de antivirales directos (STAT-C, DDA) con tratamiento estándar reduce/retrasa la aparición de resistencias, lo que se traduce mayor RVS y menor duración del tratamiento

STAT-C and resistance development

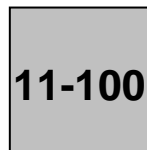
	V36	V36+ T54	Q41	F43	T54	S138	R155	R155 +V36	A156	A156 +V36	D168	V170
Telaprevir	Light Gray	Medium Gray	Light Gray	Light Gray	Light Gray	White	Light Gray	Dark Gray	Light Gray	Dark Gray	White	Light Gray
Boceprevir	Light Gray	White	Light Gray	Light Gray	Light Gray	White	Light Gray	Medium Gray	Dark Gray	White	White	Dark Gray
R7227	White	White	White	White	White	White	Dark Gray	Medium Gray	Light Gray	White	Dark Gray	White
BILN2061	White	White	White	White	White	White	Light Gray	Dark Gray	Dark Gray	White	Dark Gray	White

Resistance
profile (replicon)
(EC50)



< 10

Low



11-100

Interm.



80-100

Inter.-high



> 100

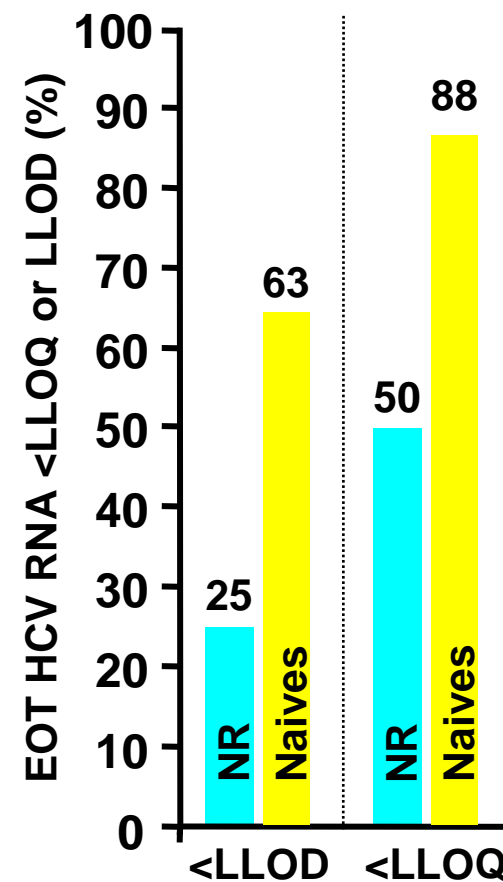
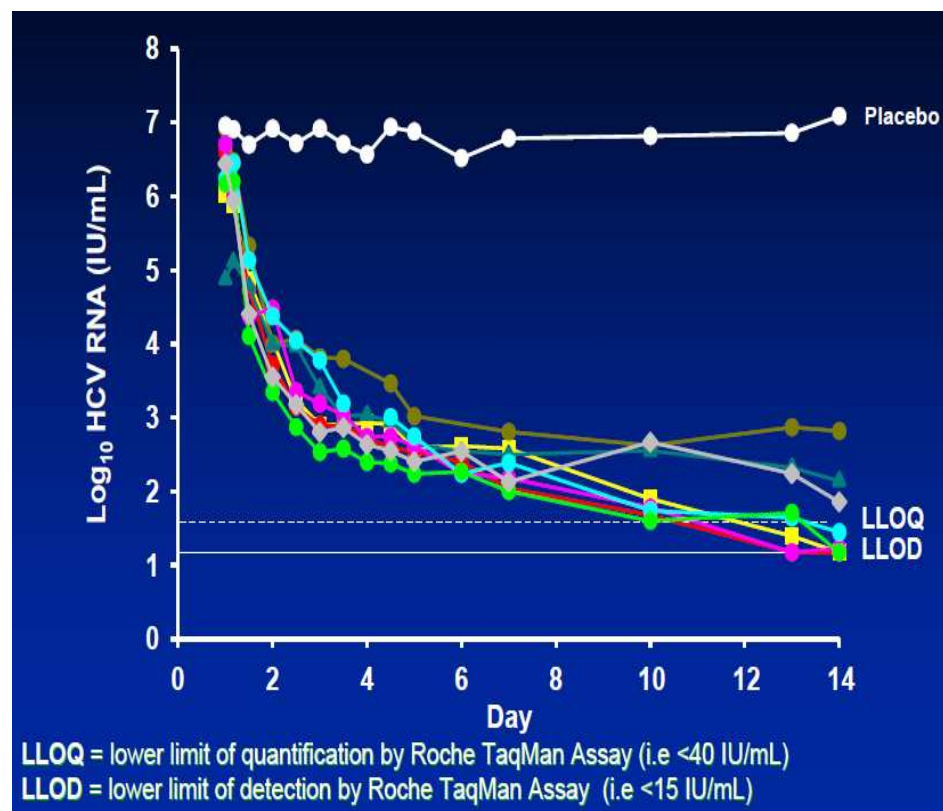
high

Otra estrategia: Tratamiento combinado

I-proteasa (*RG7227*) + I-polimerasa nucleósido (*RG7128*)

INFORM-1: I-P + I-Pol 14 días seguido de tratamiento estándar 24/48 sem
Genotipo 1 nativos y no respondedores verdaderos

Cinética viral



Otra estrategia: Tratamiento combinado I-proteasa (*RG7227*) + I-polimerasa nucleósido (*RG7128*)

Conclusiones del estudio INFORM-1

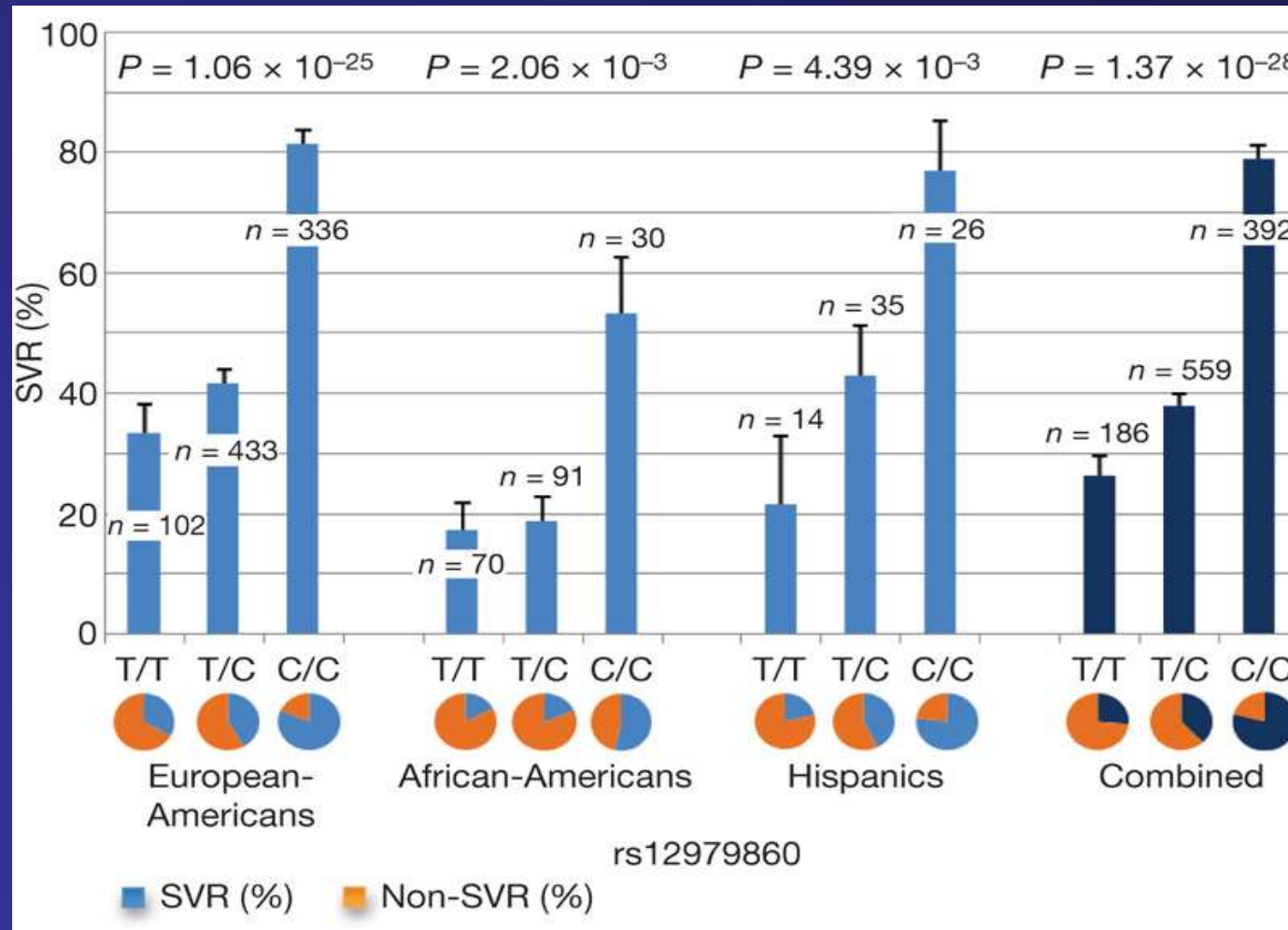
In vitro

- Diferentes dianas terapéuticas
- No resistencias cruzadas
- Combinación evita la resistencia al I-proteasa (*R7227*)
- Diferentes vías de eliminación (renal y hepática)

In vivo

- Terapia libre de interferón con dos fármacos orales durante 14 días es tan eficaz como triple terapia
- Alta tasa de respuesta en nativos y no respondedores G-1
- Buena tolerancia: no efectos AG, no interrupción tratamiento
- No mutaciones de resistencia
- Respuesta viral sostenida? Multiresistencias?

Los polimorfismos genéticos de la IL28B predicen la respuesta al tratamiento en la hepatitis C (G1)



Thompson et al, AASLD 2009, oral (LB5); Nature Sept. 2009; 461: 399-401

Conclusiones

- **Los inhibidores de la proteasa serán tratamiento estándar a partir de 2012**
- **Los inhibidores de la polimerasa se incorporarán al tratamiento de la hepatitis C en 2013-4**
- **El PEG-IFN será parte del tratamiento en los próximos 5-10 años**
- **El tratamiento con combinación de fármacos orales es hoy por hoy sólo una hipótesis obvia que explorar.**