

Nouveaux traitements de l'hépatite B

- 28 septembre 2019
- AFRAMED / Casablanca



Marc Bourlière
Hôpital Saint Joseph
Marseille

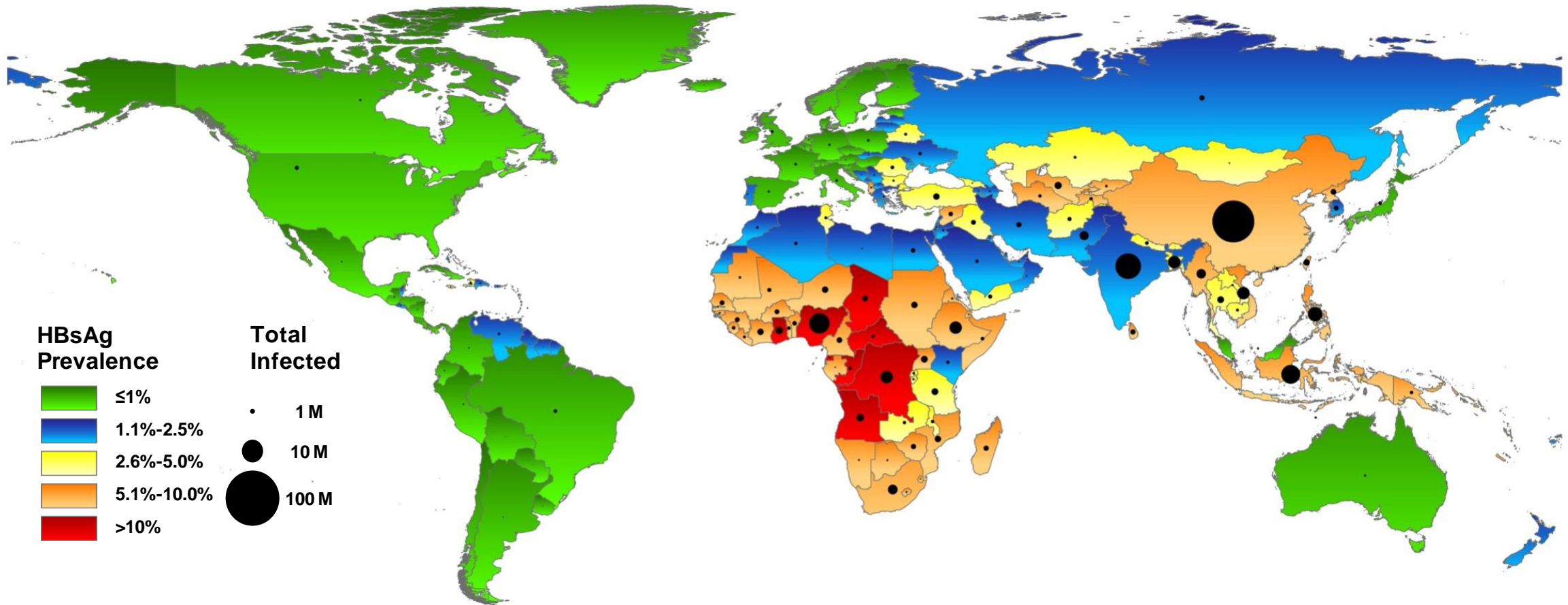
CASABLANCA
du 27 au 29 sept. 2019

Conflits d'intérêts

- Consultant : Schering-Plough, Merck, Janssen, Gilead, Boehringer Ingelheim, BMS, Novartis, Roche, AbbVie, GSK, Vertex, Idenix, Intercept,
- Orateur : Roche, Schering-Plough, Merck, Janssen, Gilead, BMS, AbbVie, Intercept

Pourquoi avons nous besoin d'un traitement à durée limitée ?

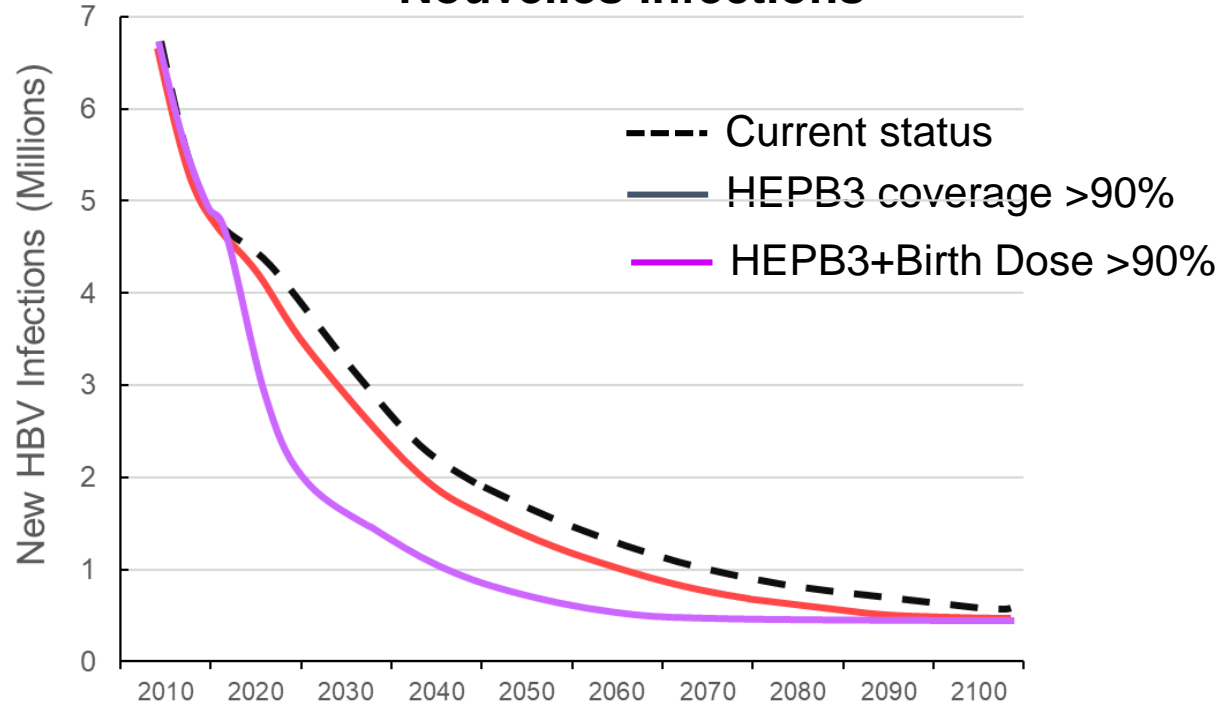
2016 prévalence globale 3.9% = 292 millions



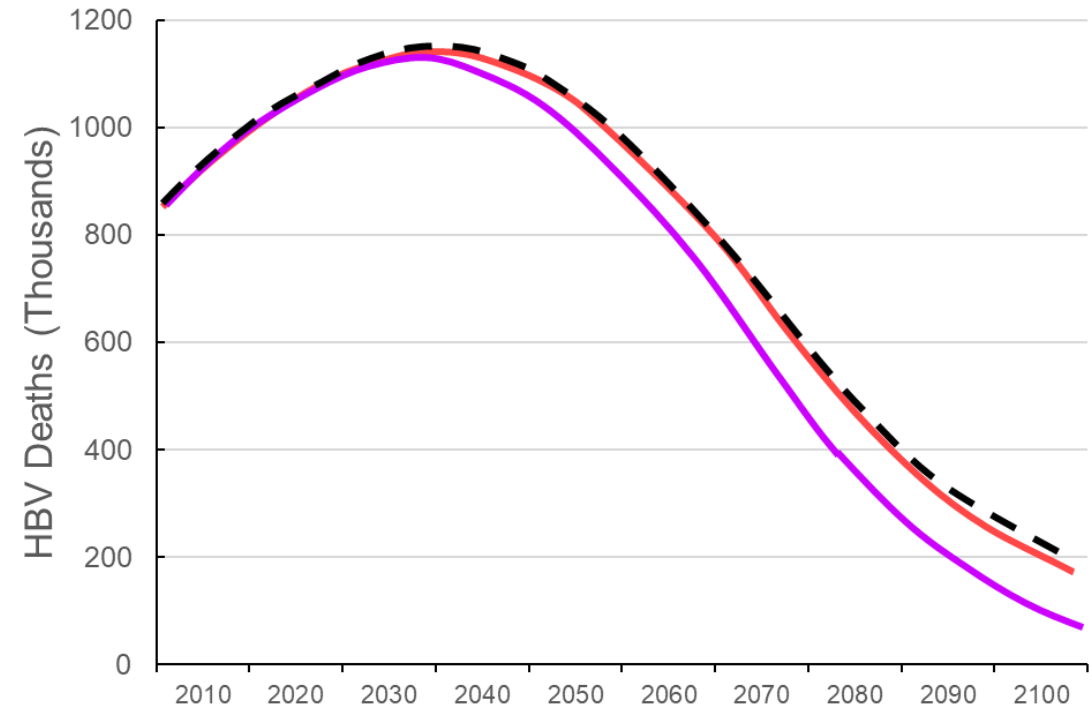
Razavi-Shearer D, Gamkrelidze I, Nguyen MH, et al. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; **3**(6): 383-403.

...et 80 million de personnes vont décéder d'un CHC

(i) Impact de la vaccination sur les Nouvelles infections



(ii) Impact on HBV mortality

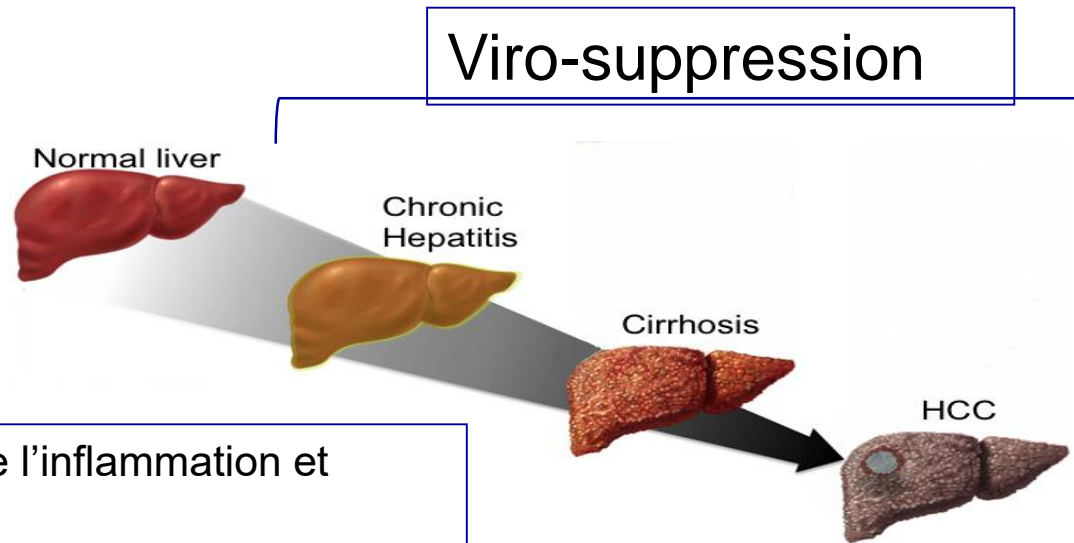
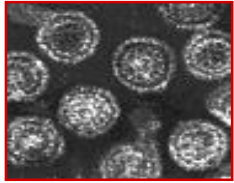


- *Modèles de simulation de l'impact additive des traitements actuels et futurs sur l'épidémie VHB*

Prasad S, et al *Lancet Infect Dis* 2016;16: 1399–408

COURTESY ED GANE

Traitements actuels: viro-suppression et rémission de la maladie hépatique



Amélioration de l'inflammation et fibrose

Réversion de la fibrose
Diminution de la progression

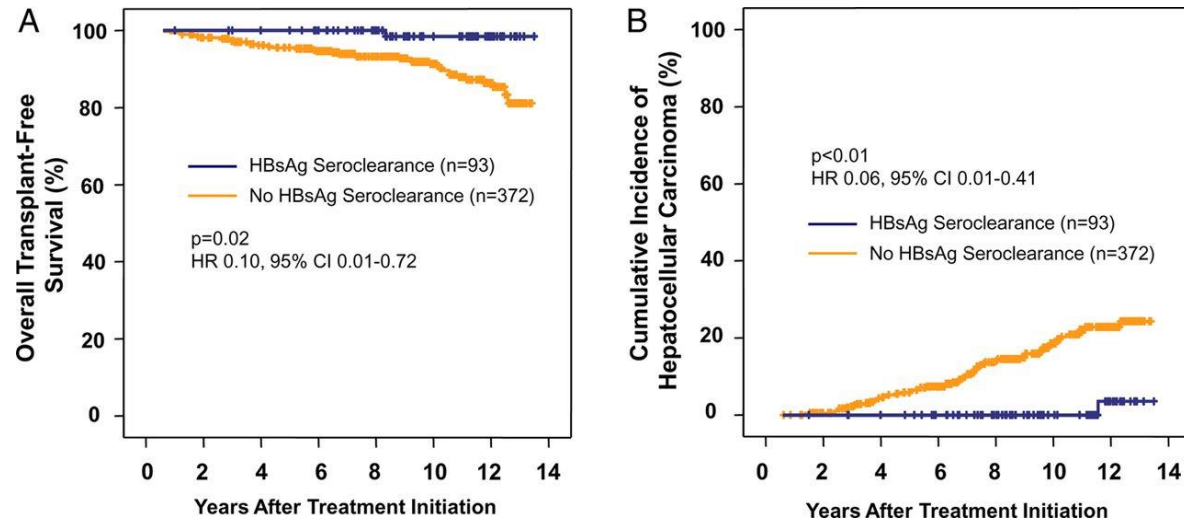
Incidence du CHC diminuée mais pas éliminée

Guidelines	Recommendations
APASL ²⁰¹⁶	Entecavir, or Tenofovir
EASL ²⁰¹⁷	Entecavir, Tenofovir, or TAF
AASLD ²⁰¹⁸	Entecavir, Tenofovir, or TAF

Liaw YF et al, N Engl J Med. 2004; Chang et al, Hepatology 2010; Marcellin et al, Lancet 2013; Hosaka et al, Hepatology 2013; Kim et al, Cancer 2015; Papatheodoridis et al, J Hepatol 2015; Zoulim EASL ILC 2016

Traitements actuels: viro-suppression et rémission de la maladie hépatique

- 5409 patients VHB sous LAM ou ETV
 - Après 6 ans, 110 (2%) perte Ag HBs



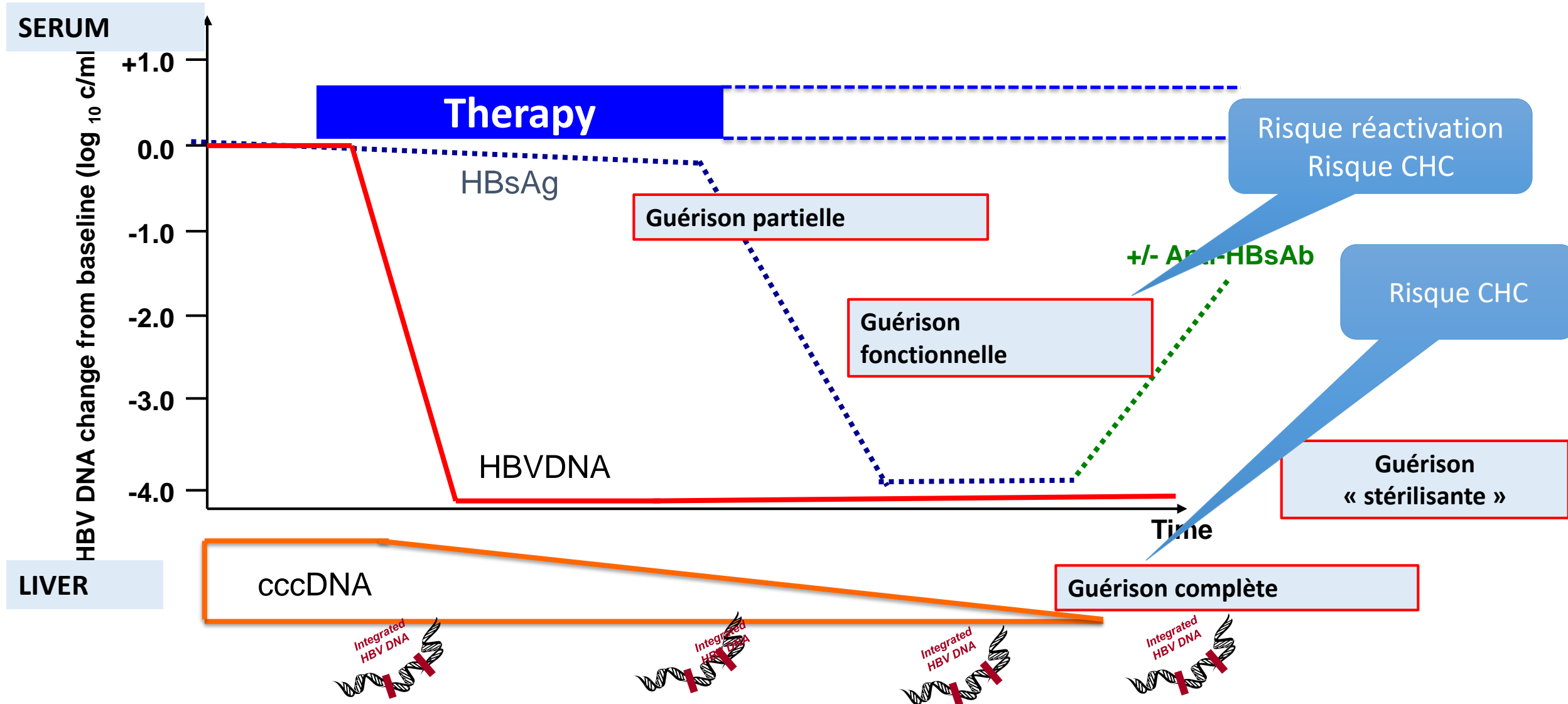
Kim GA et al. *Gut* 2014;63:1325-1332

- **Perte Ag HBs augmente la survie et diminue le risque de CHC**

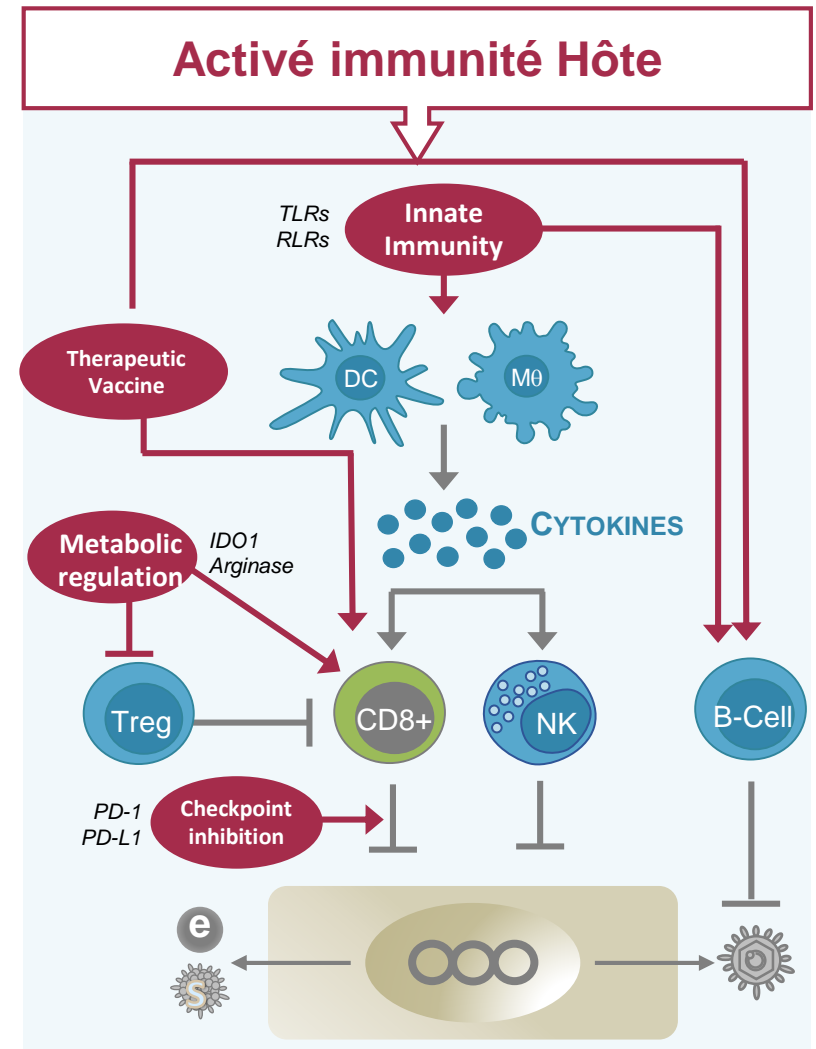
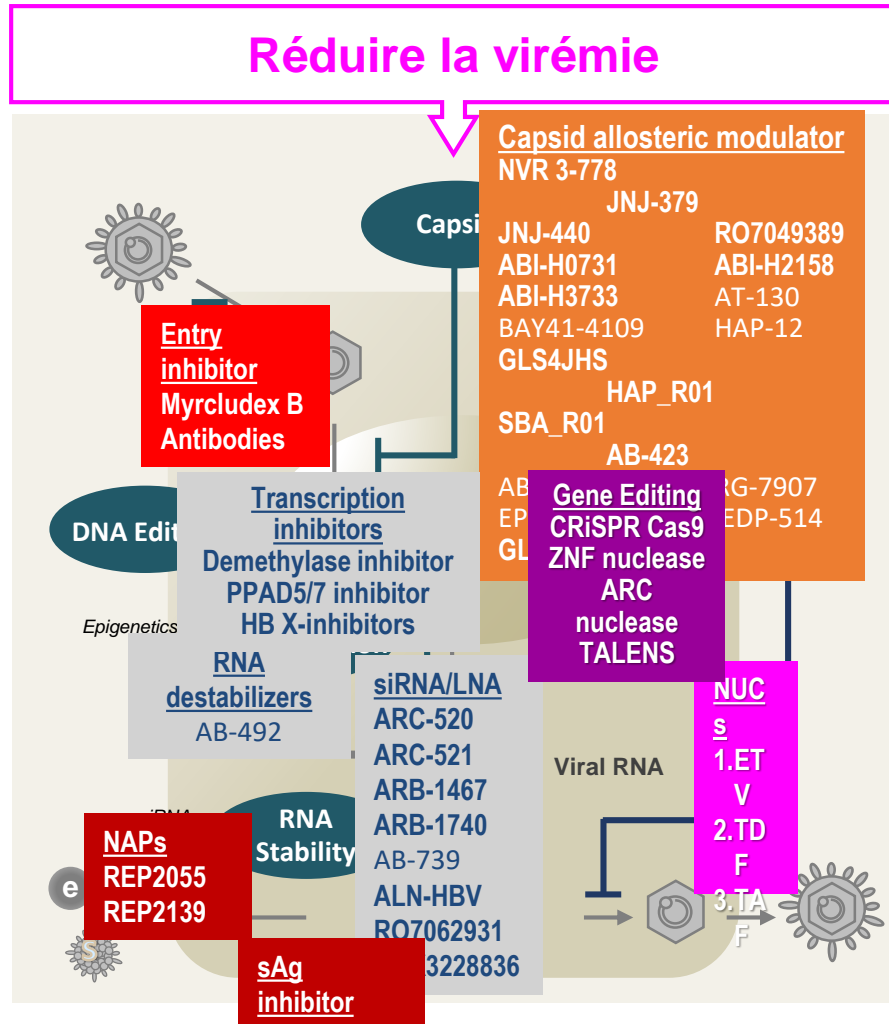
Nécessité d'un traitement de 35-50 ans pour la perte Ag HBs

Wong D, et al. *CGH* 2013;11:1004-10
Zoutendijk R, et al. *J Infect Dis.* 2011;204:415-418
.Chevaliez S, et al. *J Hepatol.* 2013;58:676-683

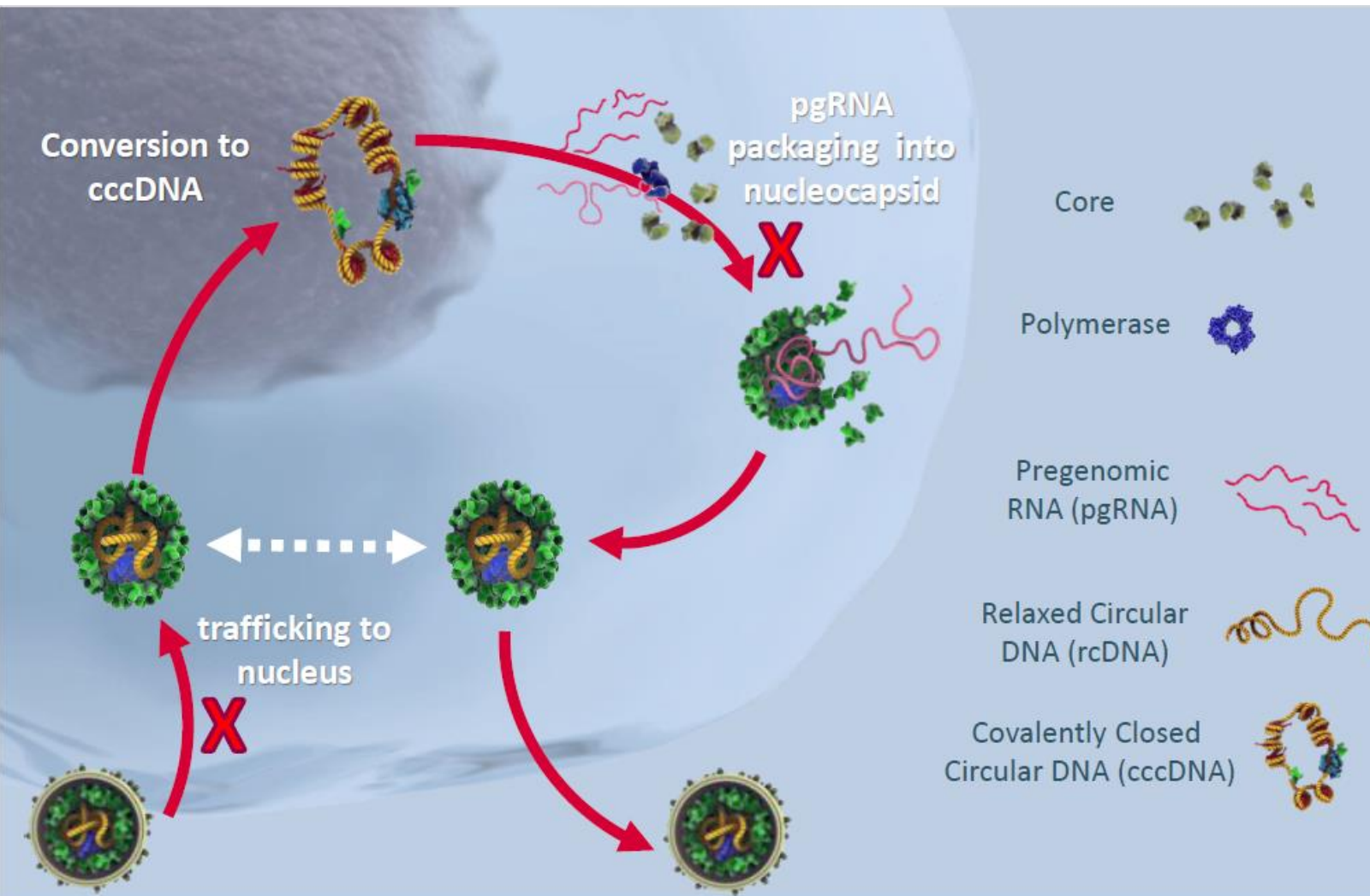
Nouvelles définitions de la guérison du VHB : quels objectifs ?



Nouvelles cibles thérapeutiques



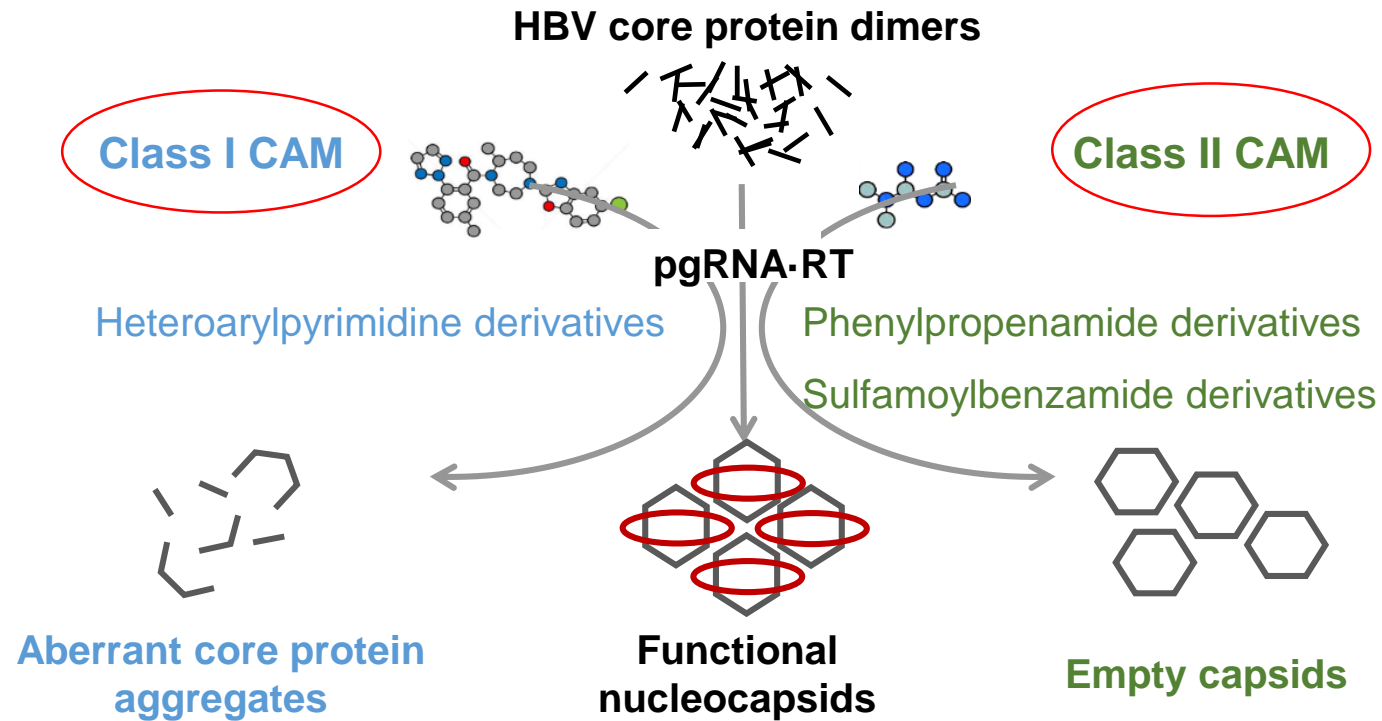
Les modulateurs Allostériques de la capside (CAMs)



CORE INHIBITION

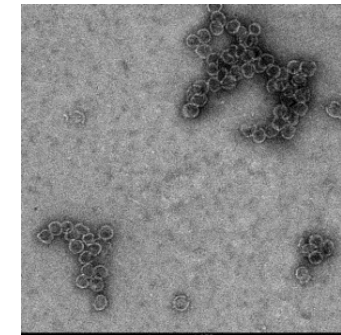
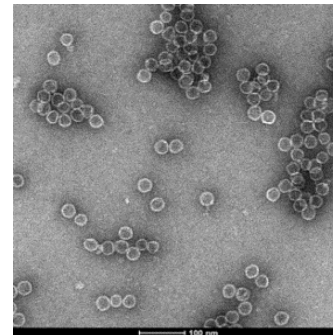
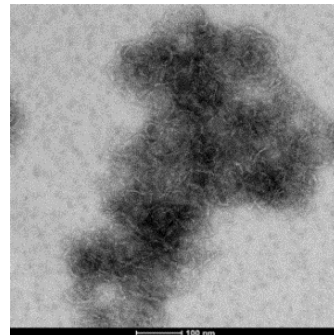
- Inhibits production of both new virus and incoming nucleocapsid to nucleus
- Blocks establishment of cccDNA
- Has potential to be synergistic with polymerase inhibition

Les modulateurs Allostériques de la capside (CAMs)



CAM-I or A Class

RO7049389
BAY41-4109
HAP-12
GLS4JHS
HAP_R01
SBA_R01
RG-7907



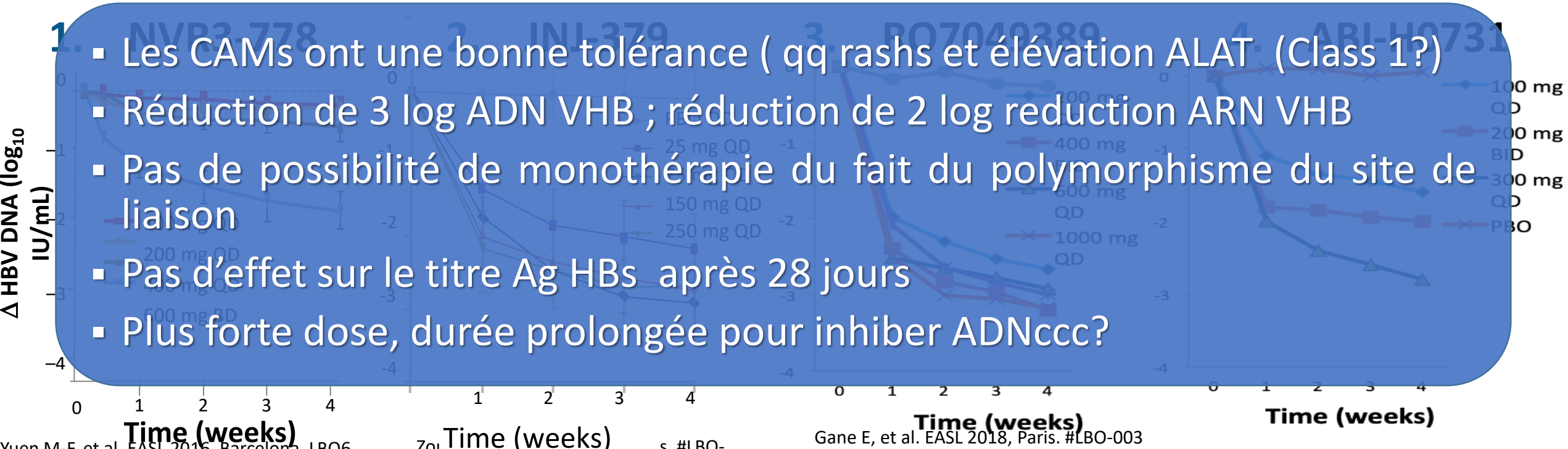
CAM-II or N Class

NVR 3-778
JNJ-379
JNJ-440
AT130
AB-506
ABI-H0731
GLP-26
ABI-H2158
ABI-H3733

Capsid assembly *in vitro* (electron microscopy)

Modulateurs oraux allostériques de la capside (CAMs)

- Effet antiviral pendant 28 jours de traitement



Yuen M-F, et al. EASL 2016, Barcelona. LBO6

Zoel 004 s. #LBO-

Gane E, et al. EASL 2018, Paris. #LBO-003
Yuen M-F. EASL 2019, Vienna., #FRI-219

Yuen M-F, et al. AASL D2016, San Francisco

- 1200mg ⇒ réduction 2log
- Pas d'effet sur Ag HBs
- Rash cutanée

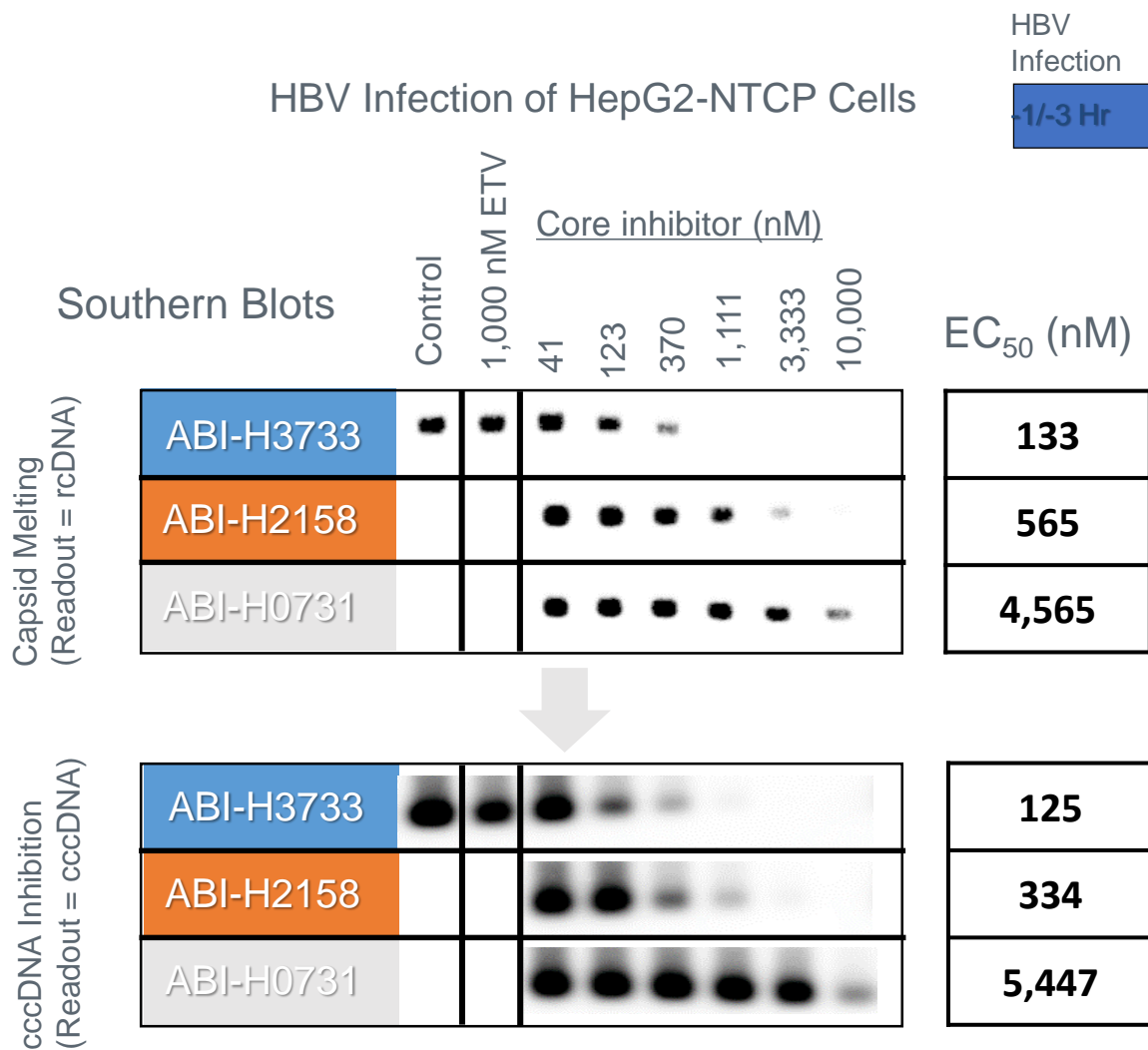
- 250mg ⇒ Réduction 2.9 log
- Pas d'effet sur Ag HBs
- Elévation ALAT

- 200mg ⇒ Réduction 3.2 log
- Pas d'effet sur Ag HBs
- Elévation ALAT chez 20%

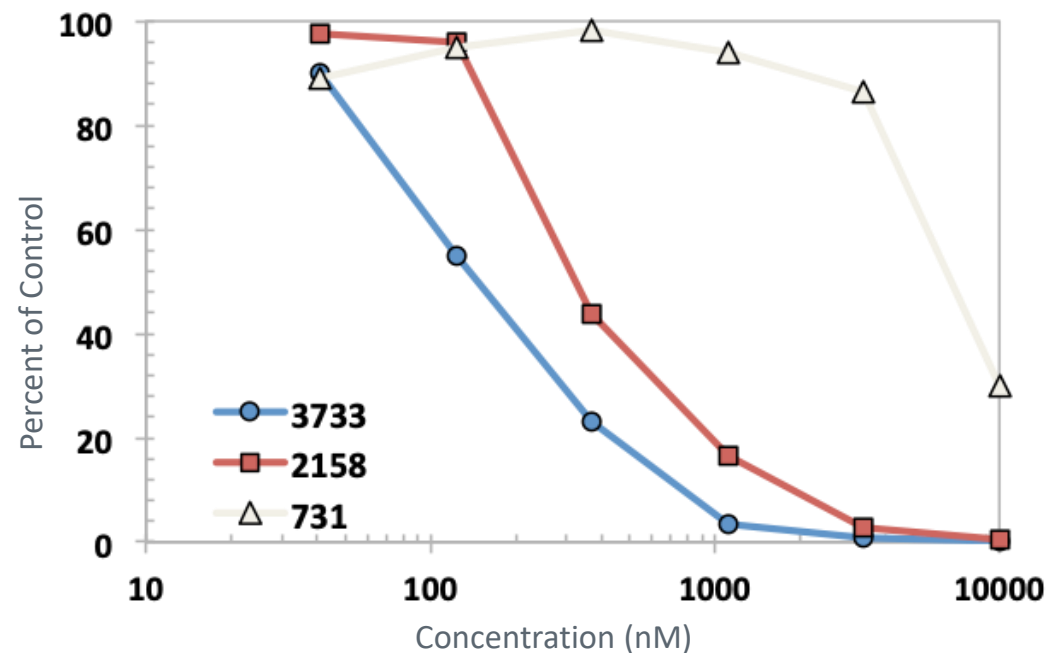
- 400mg ⇒ Réduction 3.9 log
- Pas d'effet sur Ag HBs
- Rash cutanée

Inhibiteurs oraux d'assemblage de la capside (CpAMs)

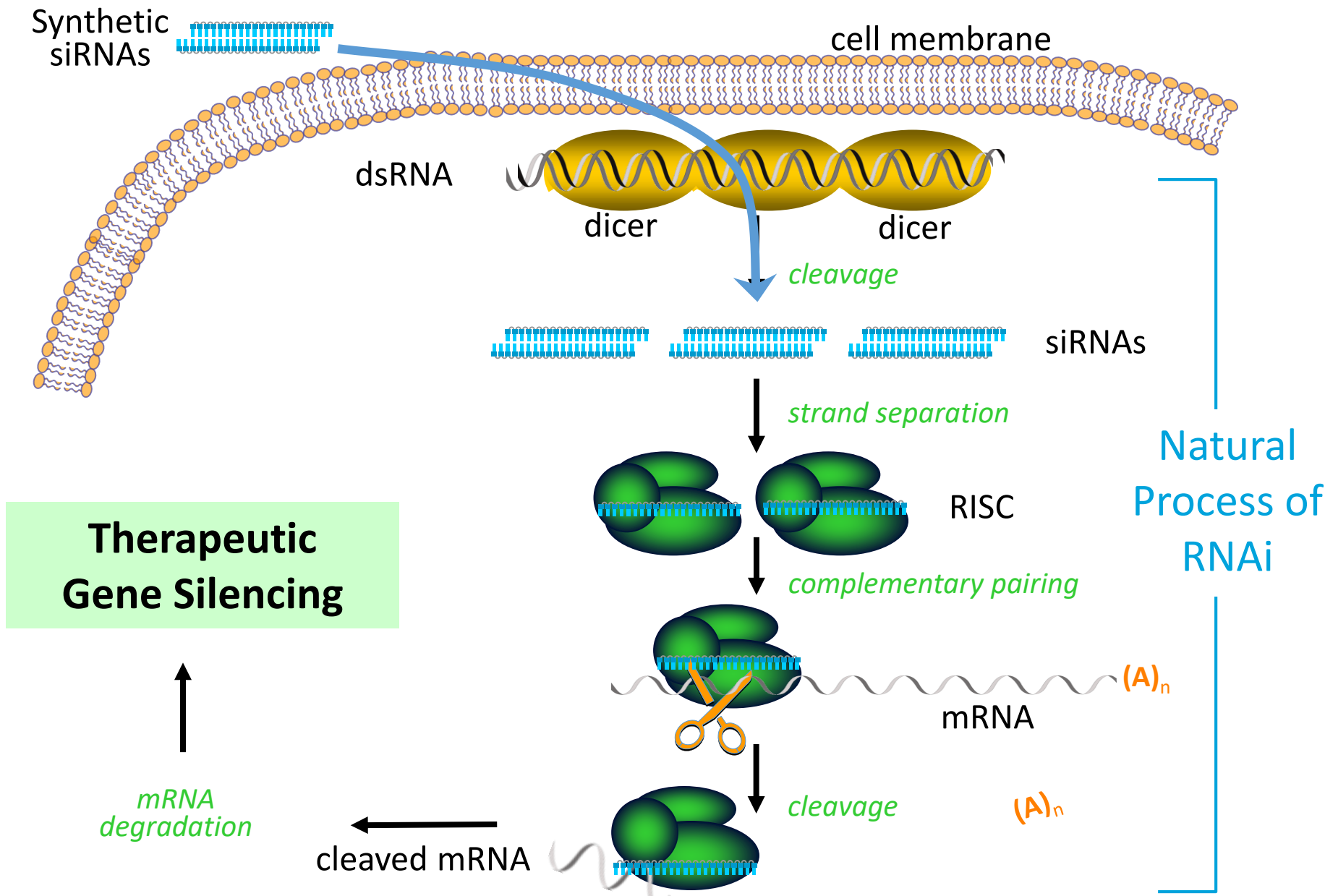
■ Augmentation de la puissance (ABI-H3733)



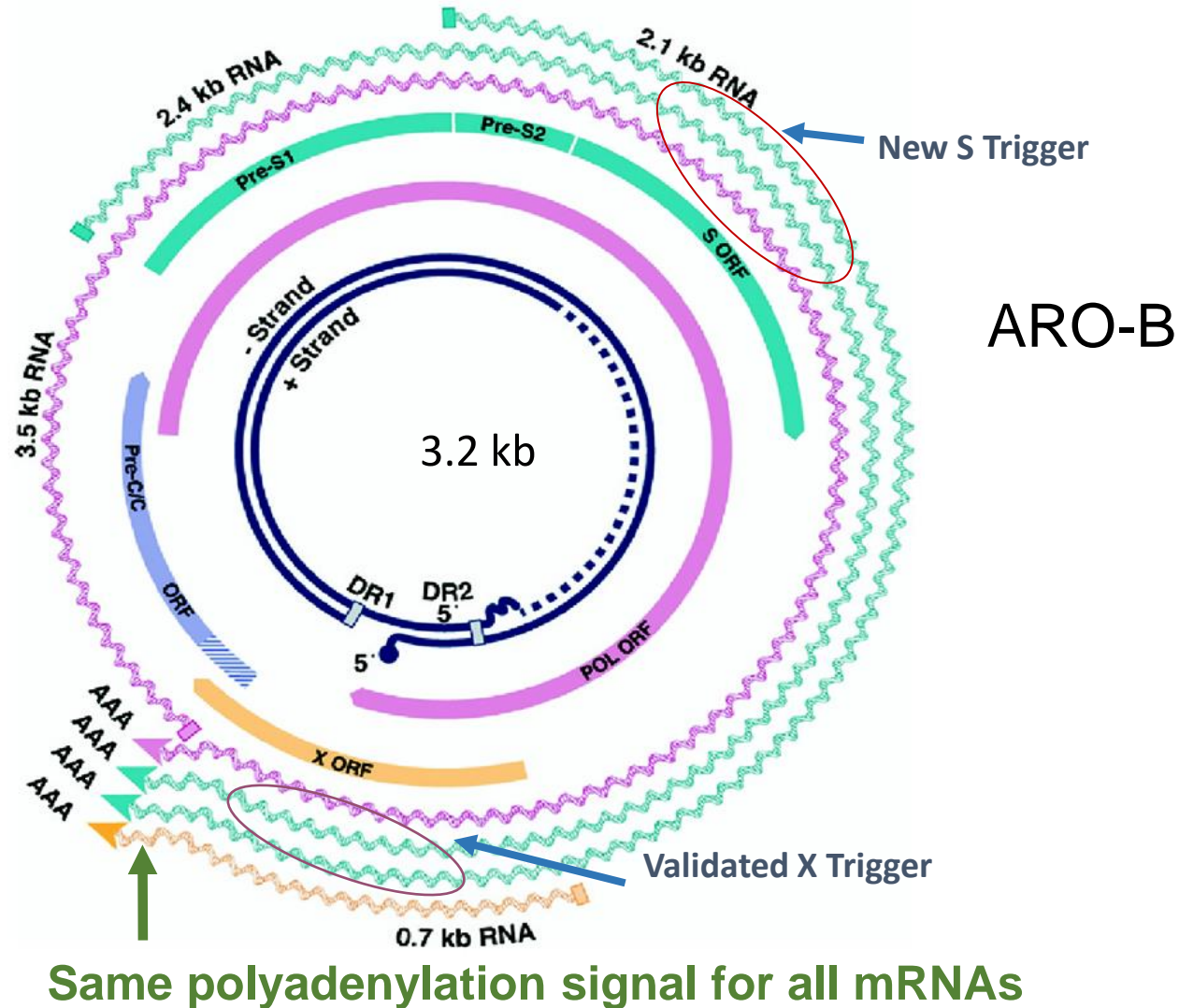
Inhibition of cccDNA Establishment



Mécanisme d'action des ARN interférents



Le génome du VHB est la cible idéal pour les ARNis



•5 viral mRNAs

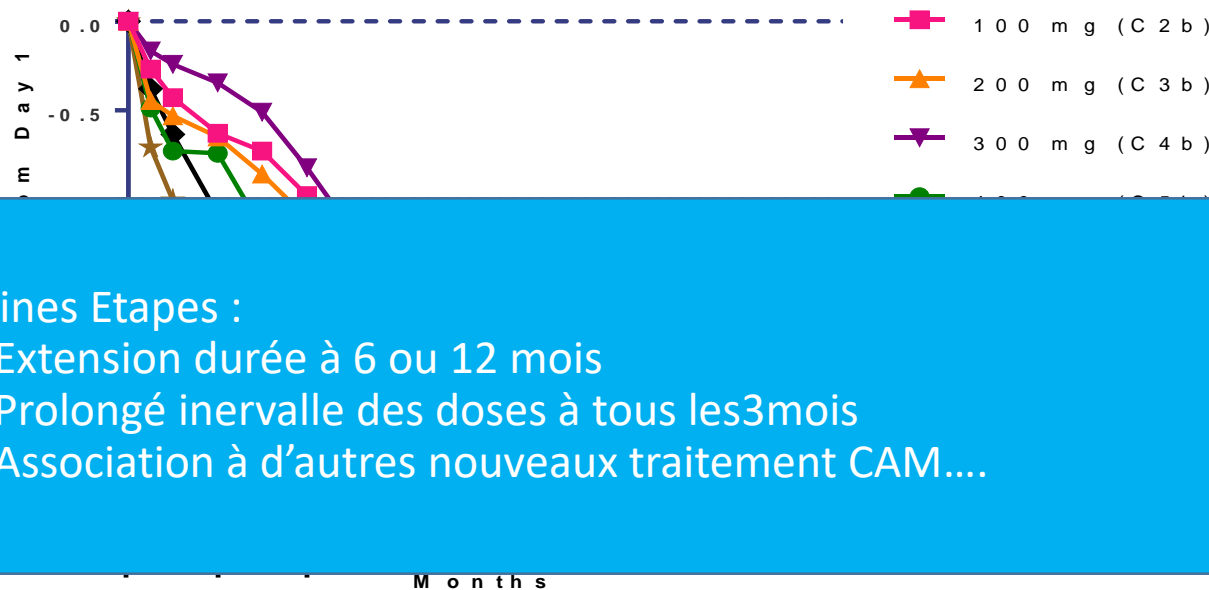
- 3.5 kb pre-genomic RNA
- 3.5 kb pre-core mRNA
- 2.4 kb pre-S1 mRNA
- 2.1 kb pre-S2/S mRNA
- 0.7 kb X mRNA

•7 major proteins

- Polymerase (with reverse transcriptase function)
- Core (HBcAg), forms capsid
- e antigen (HBeAg), also called pre-core, a secreted protein
- Large, medium and small surface proteins (HBsAg), form envelope
- X protein (Transactivator)

JNJ-3989 (ARO-HBV) ARNi chez les patients Ag HBe + ou -

- Phase I MAD Etude de ARO-B 100, 200, 300, 400 mg Q4sem x3 I
 - Cohorts 1-6: Ag HBe +/- Virosupprimé sous NUC ou naïfs
 - Cohorts 7, 8 ont reçus 3 doses bi mensuelles et hebdomadaires

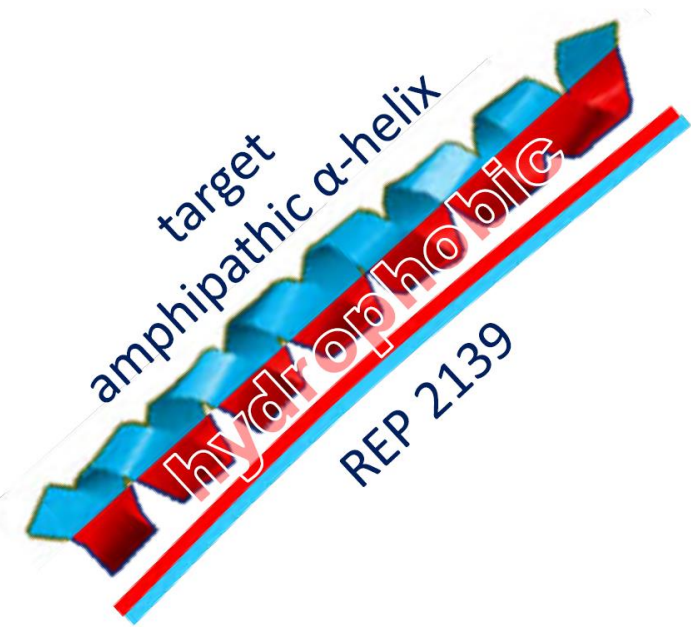


Prochaines Etapes :

- Extension durée à 6 ou 12 mois
- Prolongé intervalle des doses à tous les 3 mois
- Association à d'autres nouveaux traitement CAM....

- Tous les patients ont réduit Ag HBs > 1 log
 - Pas d'impact du statut AG HBe , traitement antérieurs ou intervalle de dose
 - La Suppression virale persiste >4 mois apres la fin de traitement
 - Quelques élévation ALAT avec la dimintion Ag HBs – contrôle immunitaire ?

Les Polymère d'acide nucléique (NAP)

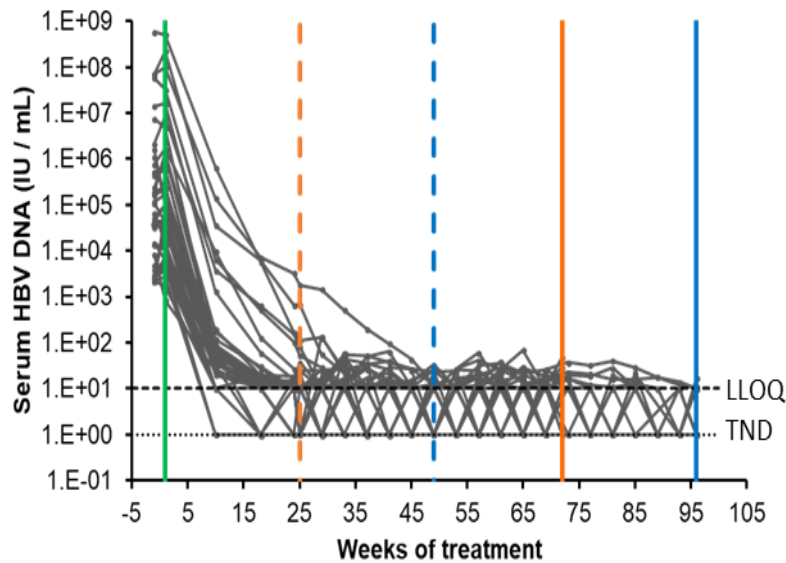
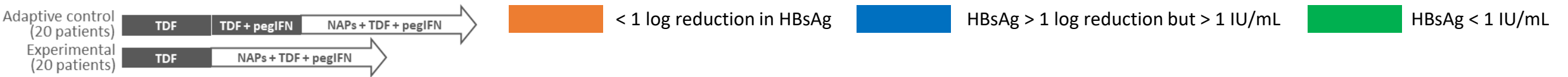


- Oligoribonucléotide de 40 nucléotide phosphorothioate
 - ✓ Par perfusion intraveineuse
 - ✓ Résistant aux nucléases, se dégrade lentement
 - ✓ Cible les protéine hydrophobique
 - ✓ N'interagit pas directement avec les protéines du VHB
 - ✓ Bloque l'assemblage et le relargage des particules subvirales

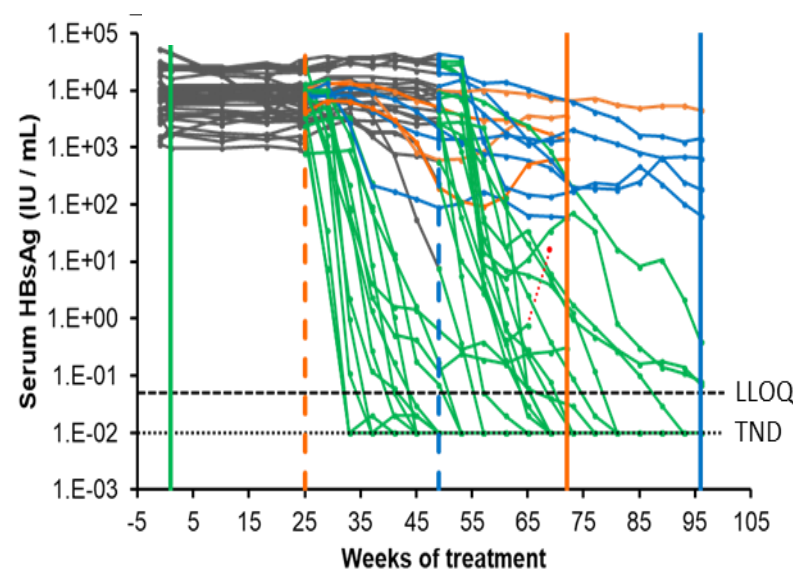
Efficacité et tolérance des NAP

REP 401: Combining REP 2139/2165, TDF and peg-IFN

40 HBeAg neg CHB Moldovan pts received 48 wks REP, TDF and peg-IFN

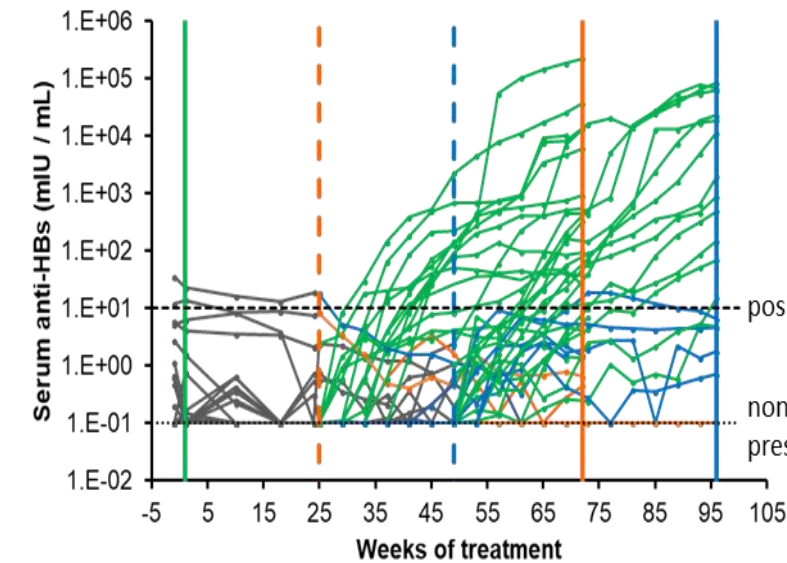


■ Expected DNA decline with TDF



■ Marked HBsAg decline with NAP

- 90% >1 log reduction
- 50% HBsAg <0.05 IU/mL

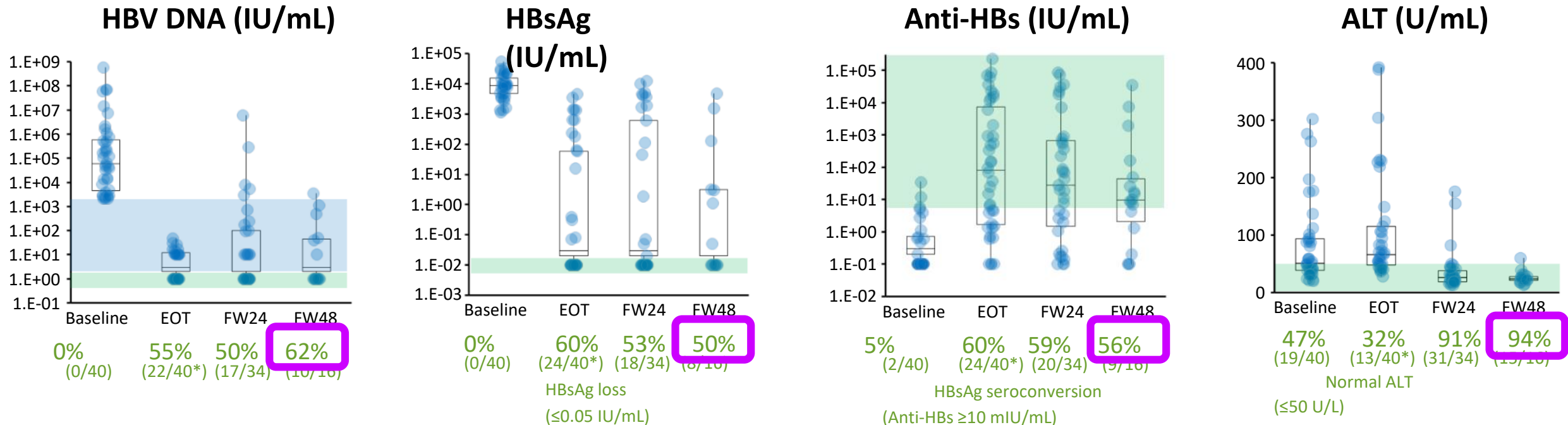


■ High rates of anti-HBs

Efficacité et tolérance des NAP

REP 401: Combining REP 2139/2165, TDF and peg-IFN

20/40 patients have completed ≥ 48 weeks of treatment-free follow-up



- 41% Ag HBs neg , AND VHB $<LLOQ \Rightarrow$ **Cure fonctionnelle**
- 44% Ag HBs positive , ADN <2000 , ALT normal \Rightarrow **PI VHB**

85% dans le suivi

Voies d'activation de l'immunité antivirale contre le VHB

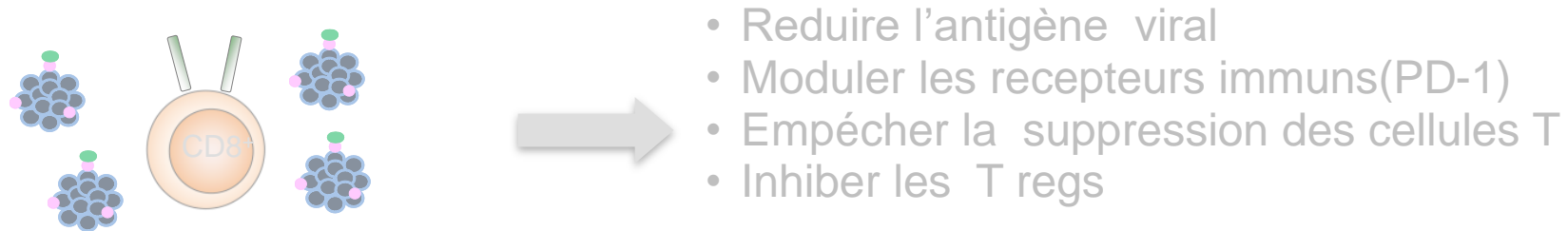
1. Stimuler les cellules effectrices antivirales



2. Générer de nouvelles cellules T

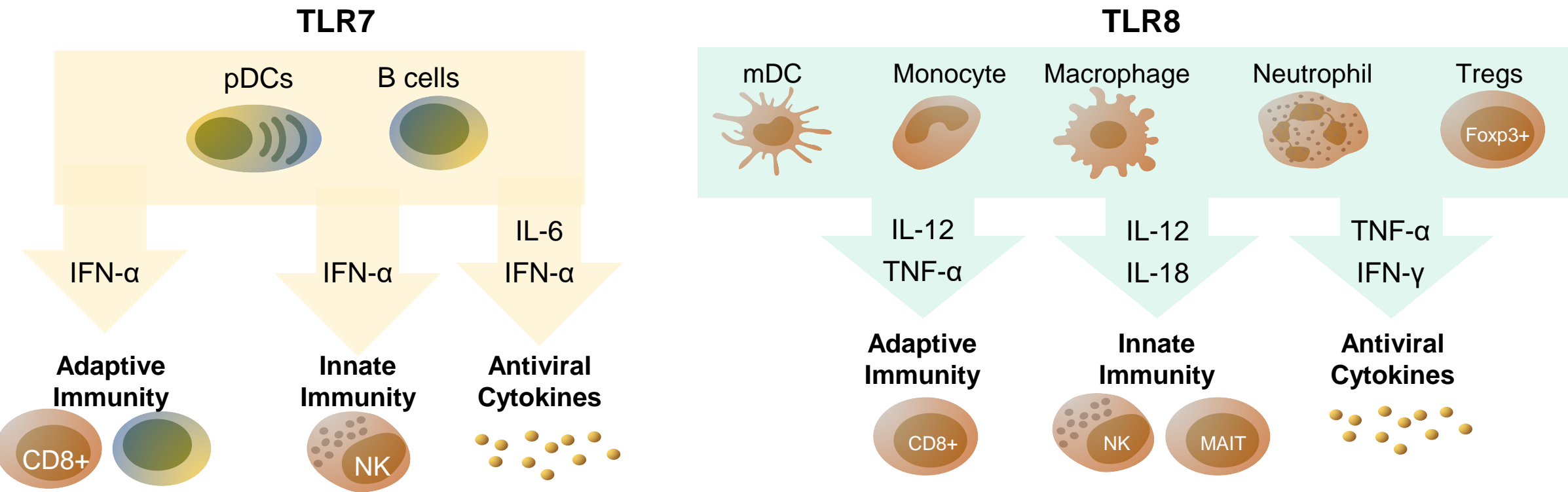


3. “Sauver” les cellules T épuisées



Mécanisme d'action des agonistes des récepteurs Toll-like

- TLRs are PRRs that recognise pathogen-associated molecular patterns
- Crucial for early host response and linking innate with adaptive responses



IFN, interferon; IL, interleukin; MAIT, mucosal-associated invariant T cells; mDC, myeloid dendritic cells; NK, natural killer cells; pAPCs, professional antigen presenting cells; TNF, tumor necrosis factor; Tregs, regulatory T cells. 1. Schurich A, et al. PLoS Pathog 2013;9(3):e1003208; 2. Du H, et al. Vaccine 2013;28;31:4209-15; 3. Jo J, et al PLoS Pathog 2014;10:e1004210; 4. Isorce N, et al. Antiviral Res 2016;130:36-45.

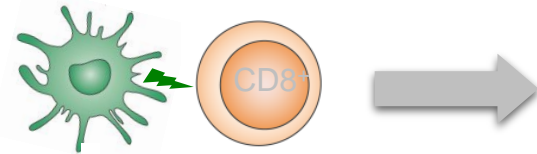
Voies d'activation de l'immunité antivirale contre le VHB

1. Stimuler les cellules effectrices antivirales



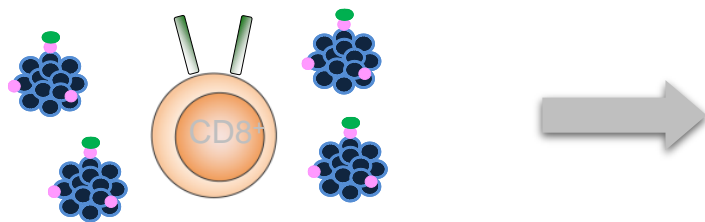
- TLR-7, TLR-8, RLRs, CLR, NLRs
- DNA sensors

2. Générer de nouvelles cellules T



- Vaccins thérapeutiques

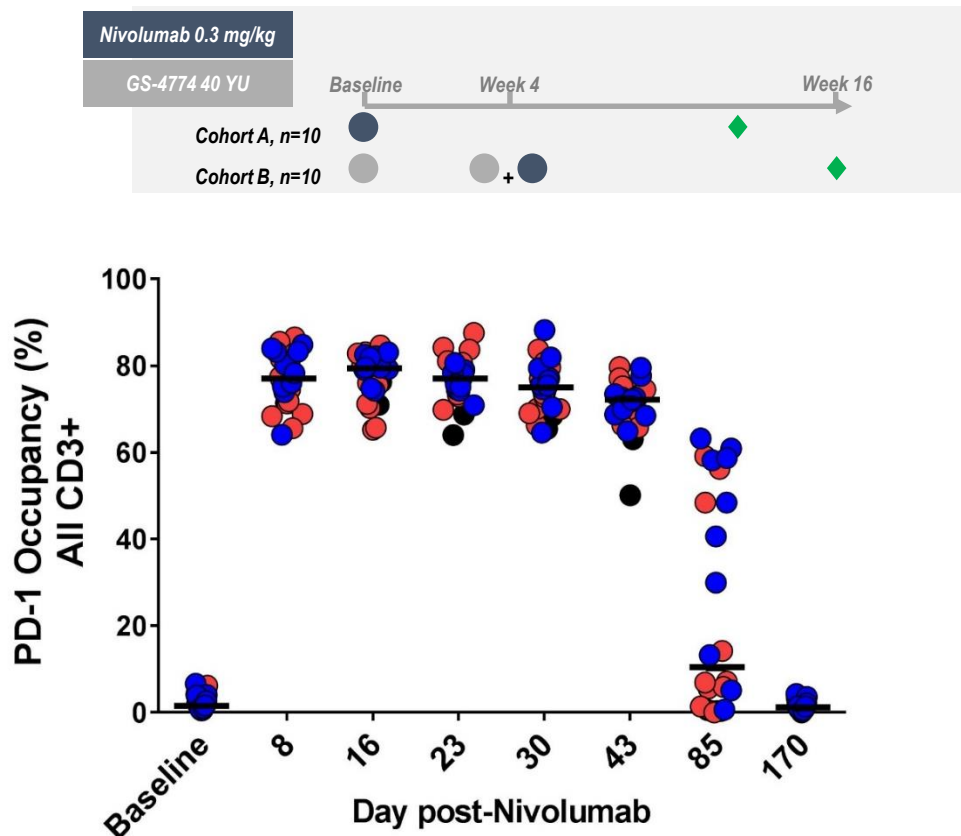
3. “Sauver” les cellules T épuisées



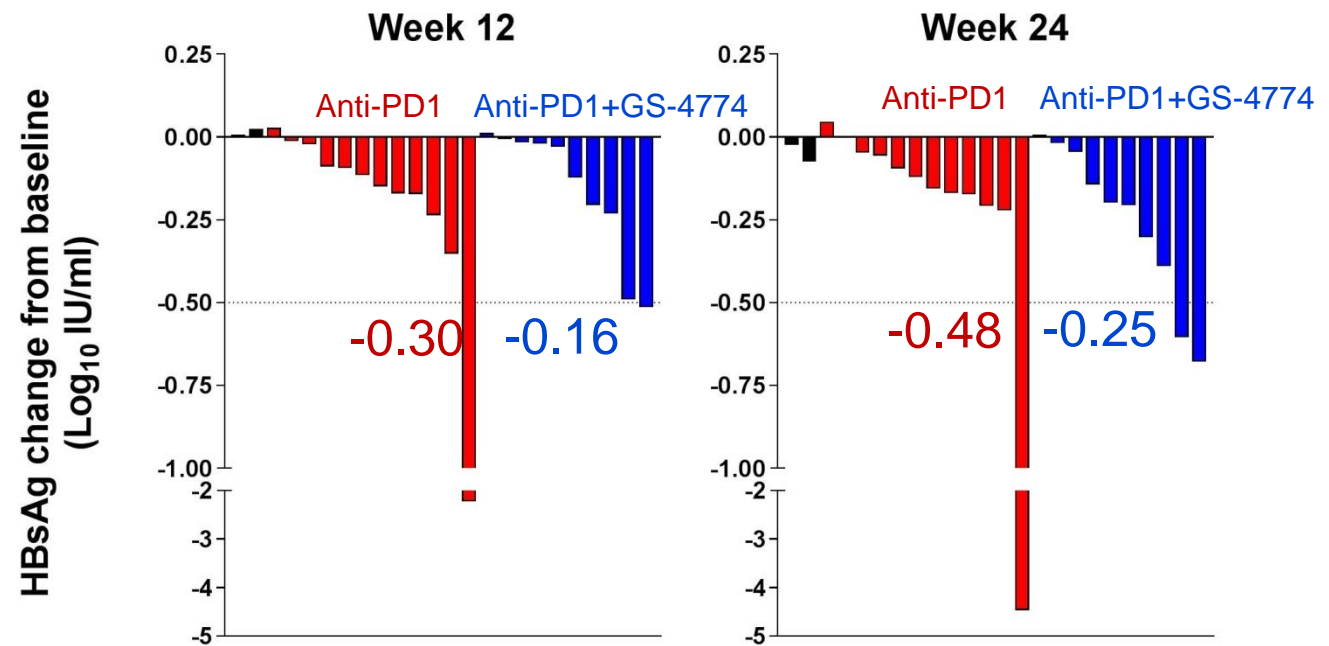
- Réduire l'antigène viral
- Moduler les récepteurs immuns (PD-1)
- Empêcher la suppression des cellules T
- Inhiber les T regs

Low dose PD-1 inhibition (Nivolumab) with or without therapeutic vaccine in suppressed CHB patients

- Therapeutic vaccine to increase the number of HBV-specific effector T-cells
- Nivolumab to reverse immune exhaustion associated with chronic HBV infection and thereby restore the antiviral activity of these T-cells \Rightarrow Functional Cure

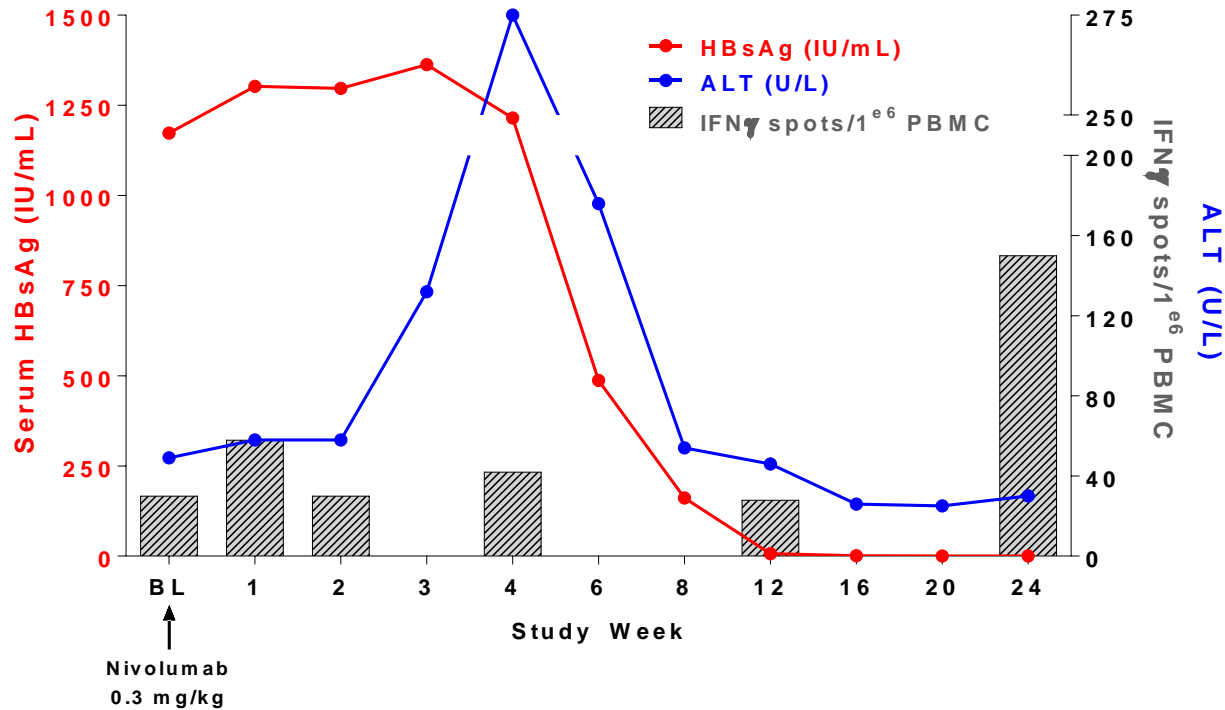


HBsAg response: Reduction from baseline



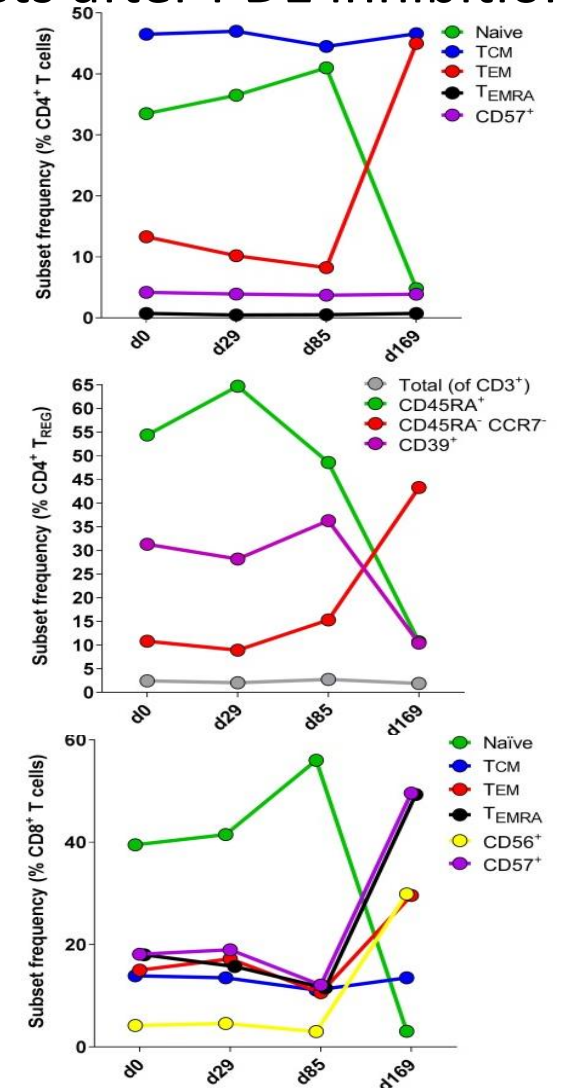
Low dose PD-1 inhibition (Nivolumab) with or without therapeutic vaccine in suppressed CHB patients

• HBsAg response: functional cure



- TDF treatment was discontinued 4 weeks after end of the study
- Patient developed anti-HBs response 10 weeks after end of study
- Patient remains off treatment 1 year later with anti-HBs >500

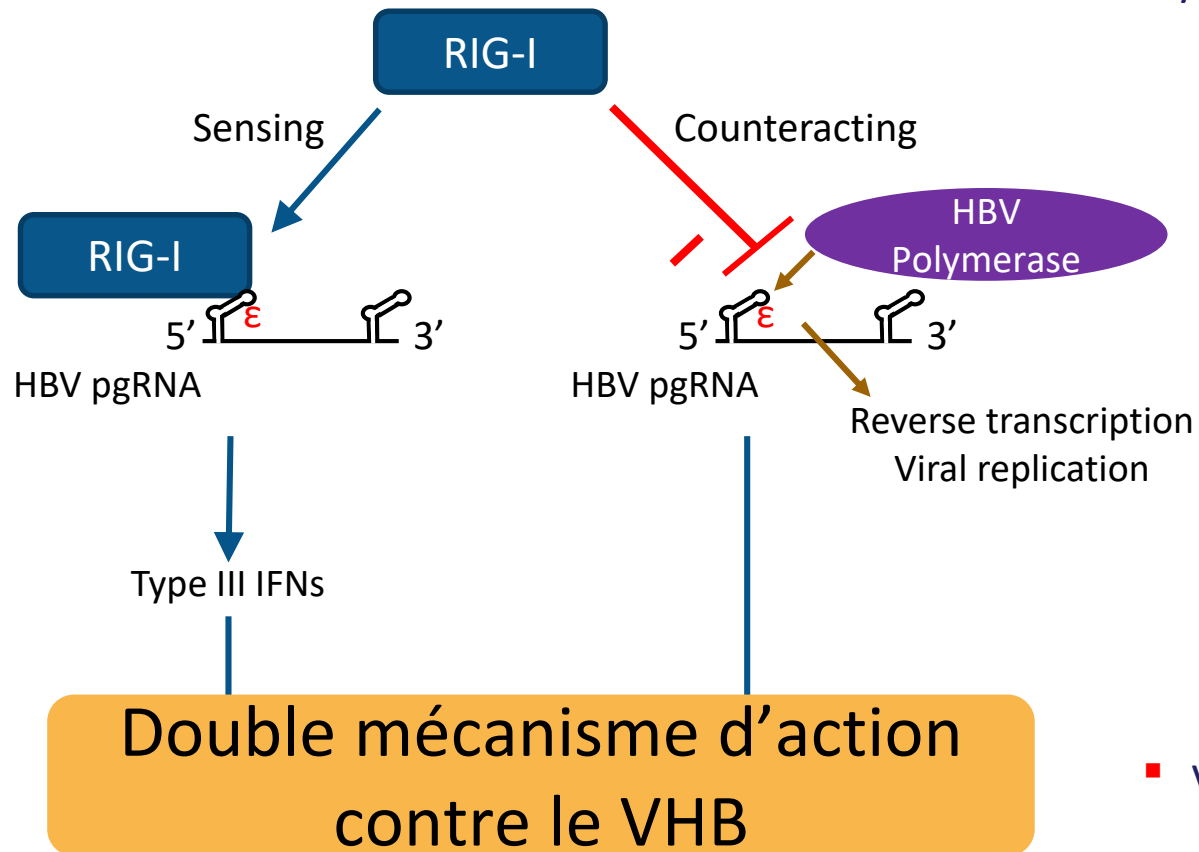
Δ T-cell subsets after PD1 inhibition



Gane E, et al. EASL 2017
Verdon D, et al. AASLD 2017

Cibler la voie RIG-I

RIG-I est une protéine sentinelle impliquée dans le système de défense immunitaire inné



- Agoniste de RIG-I ont un double mécanisme d'action
 1. Effet immunomodulateur : RIG-I-médie la reconnaissance dans la région 5'- ϵ de la pgRNA du VHB \Rightarrow induisant la synthèse d'IFNs III dans les cellules infectés par le VHB
 2. Effet antiviral direct: RIG-I inhibe l'interaction de la polymérase du VHB avec le pgRNA, entraînant une inhibition du complexe de réplication du VHB
- Actif contre VHC, RSV, influenza, Norovirus
- vise "l'hôte" donc forte barrière de résistance

Mécanisme d'action de l'Inarigivir: agoniste de RIG-I

Phase II ACHIEVE trial

12 weeks (inarigivir monotherapy QD)

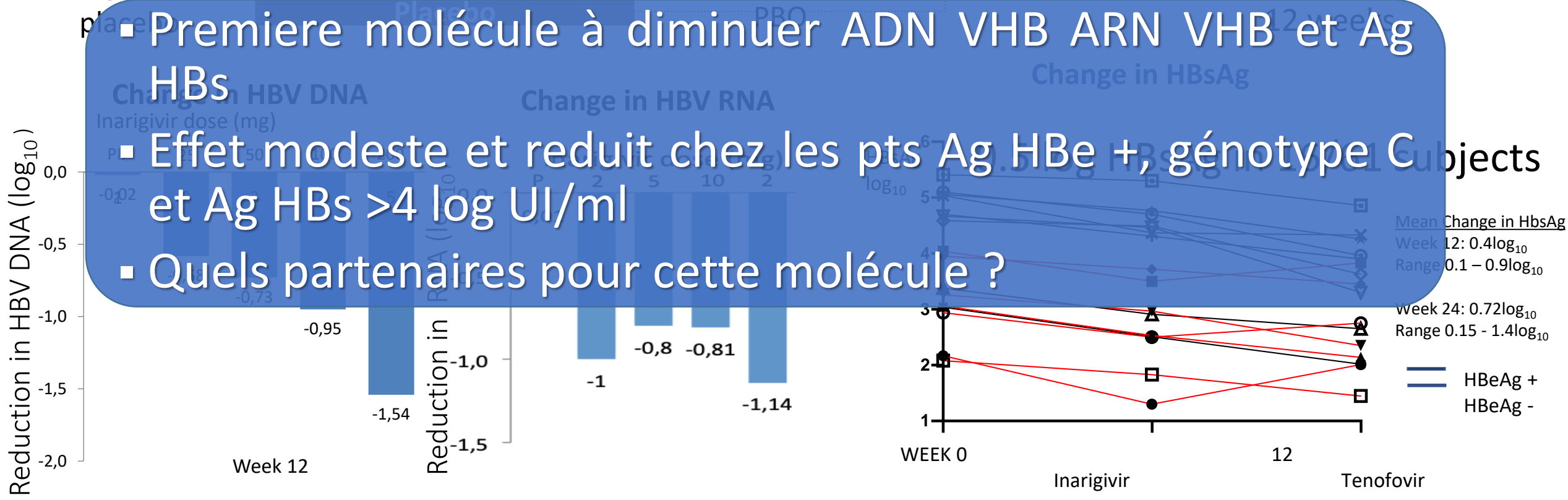
80 non-cirrhotic
HBV randomised
4:1 between
inarigivir and
placebo



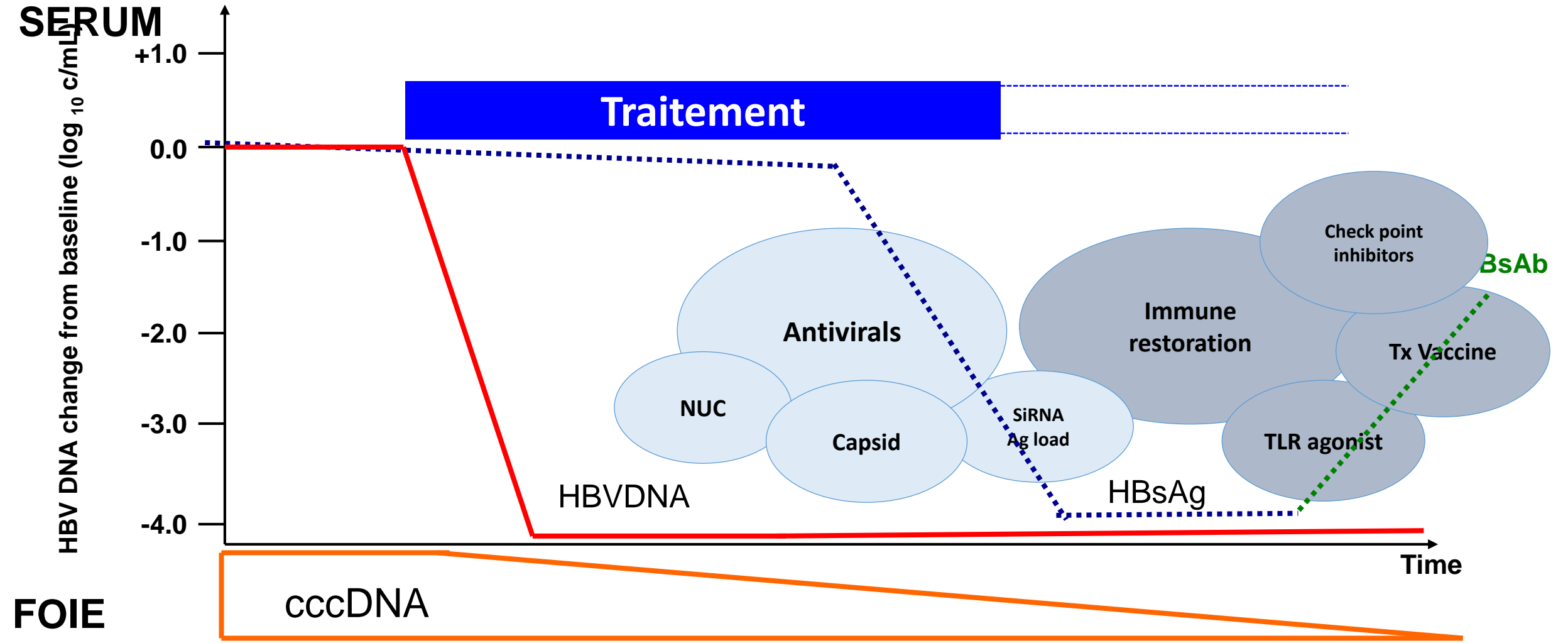
Cohort 1
Cohort 2
Cohort 3
Cohort 4

All patients switch to
TDF 300 mg monotherapy

TDF 300 mg daily



Vers des combinaisons thérapeutiques ?



SERUM

HBV DNA change from baseline (log₁₀ c/mL)

+1.0
0.0
-1.0
-2.0
-3.0
-4.0

Traitement

Antivirals

NUC

Capsid

SiRNA
Ag load

HBVDNA

HBsAg

Immune
restoration

TLR agonist

Check point
inhibitors

Tx Vaccine

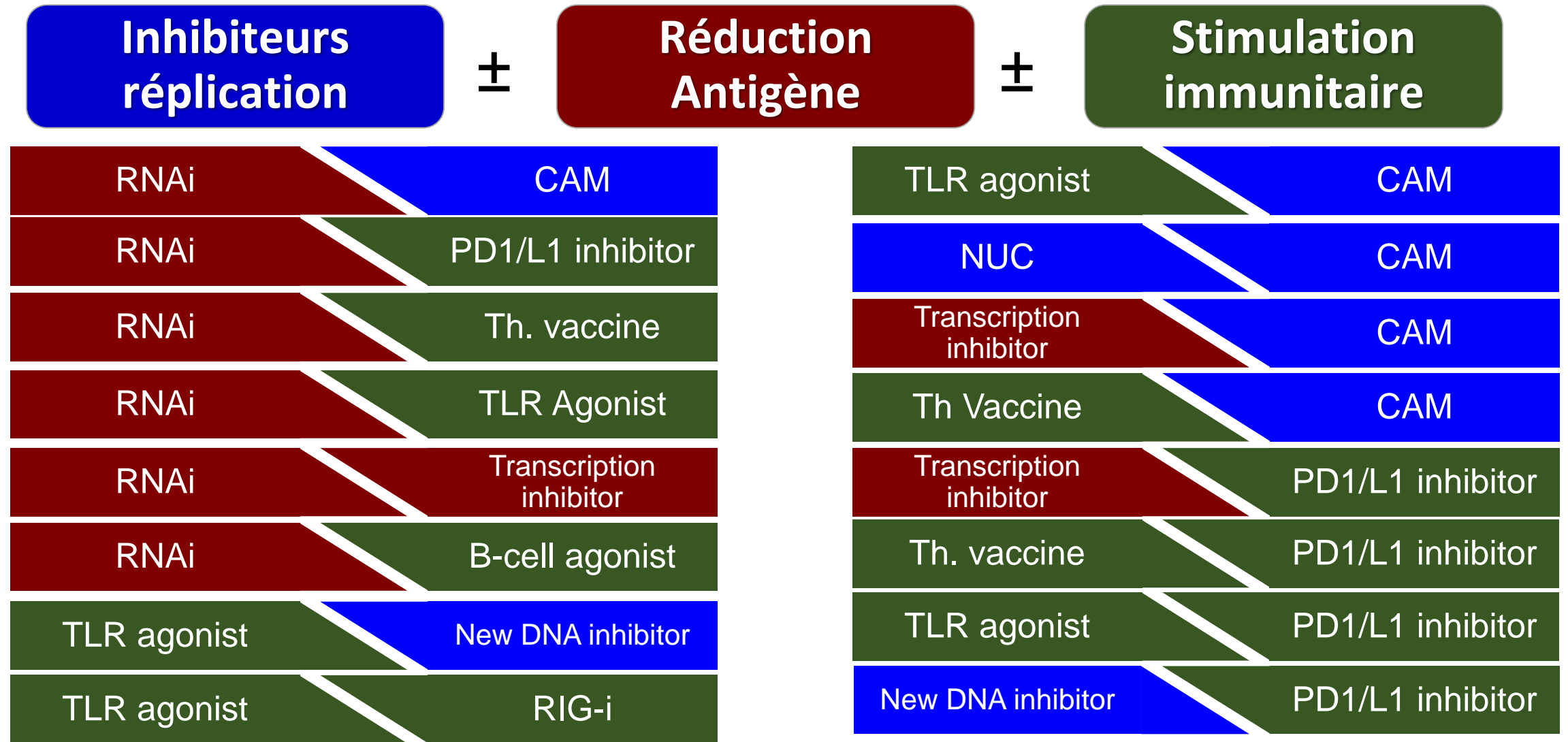
BsAb

Time

cccDNA

FOIE

HBV CURE les études de combinaisons en cours

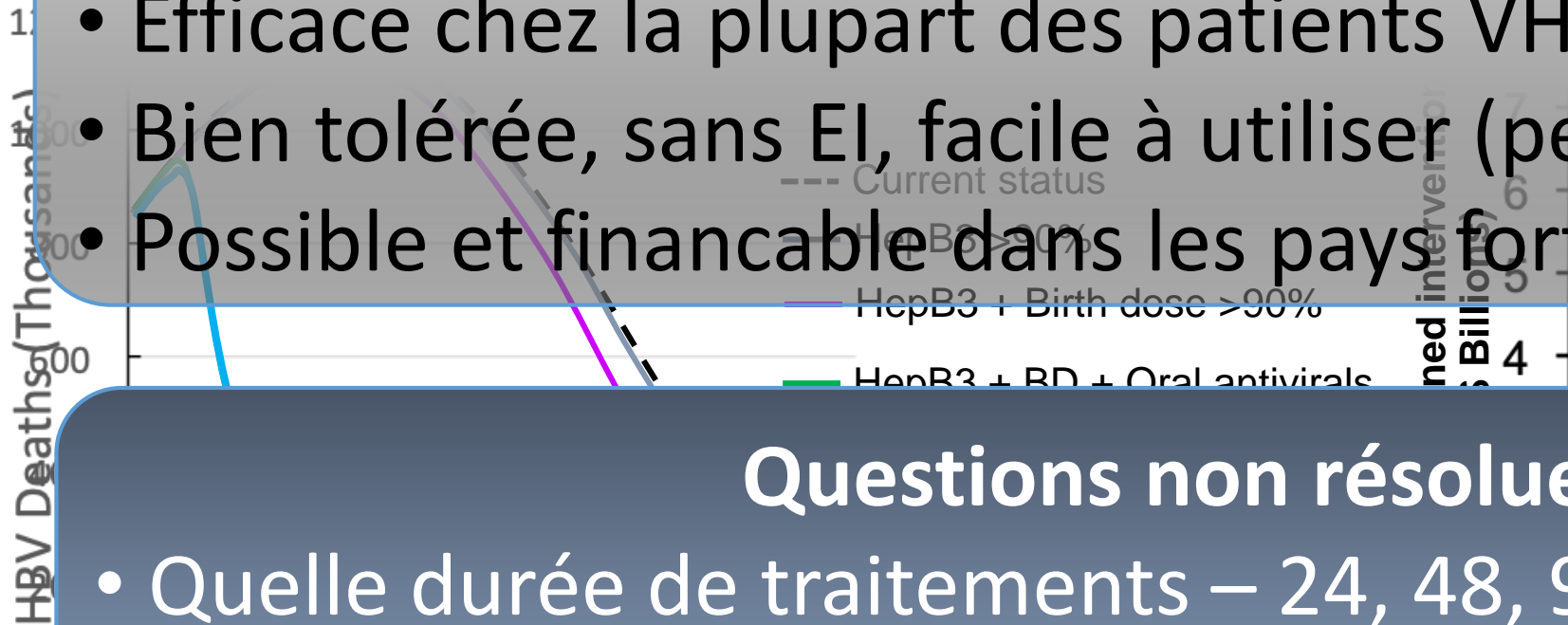


COURTESY ED G

HBV CURE vont réduire mortalité et coûts

Les pré requis pour HBV CURE

- Efficace chez la plupart des patients VHB
- Bien tolérée, sans EI, facile à utiliser (per os/sc)
- Possible et financable dans les pays forte endémie



Questions non résolues

- Quelle durée de traitements – 24, 48, 96 sem?
- Quelle est le pourcentage souhaitable de perte Ag HBS ?

Nayagam S, et al *Lancet Infect Dis* 2016;16: 1399–408

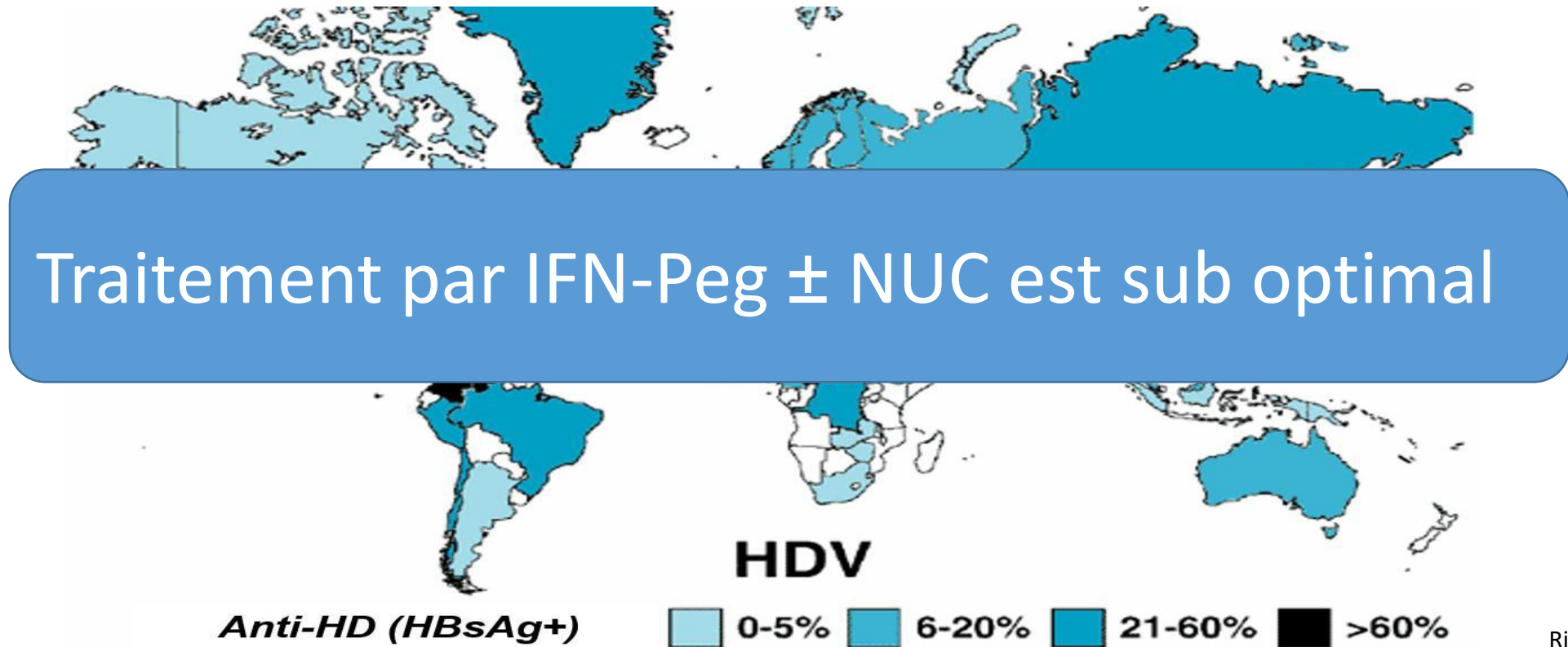
Hépatite Delta

traitements

Co infection VHB/ VHD

Prévalence VHD: 15-20 Million

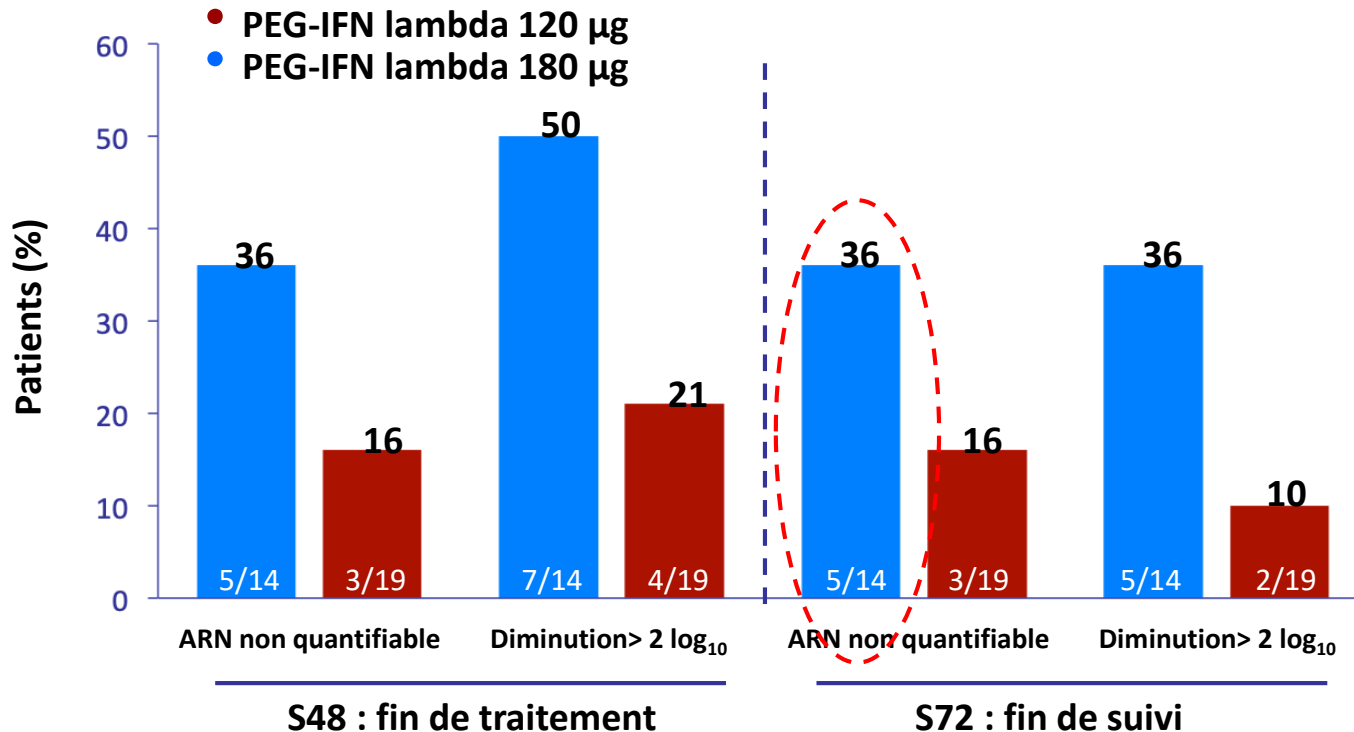
4-6% population VHB est infectée par le VHD avec maladie plus grave (cirrhose CHC) et une mortalité plus importante



Les nouveaux traitements du VHD

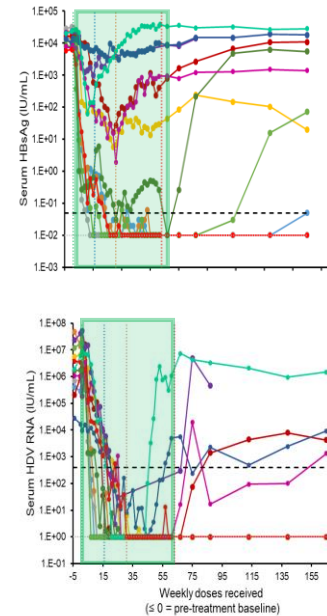
Peg-interféron lambda

Taux de réponse virologique en fin de traitement et de suivi



Etzion O, Israël, EASL 2019, Abs. PS-52 actualisé

NAP : REP-2139



Réponse Ag HBs

- Réduction >2 log chez 8 pts (75%)
- Perte Ag HBs chez 5 pts (42%), pendant le traitement et maintenue pendant le suivi

Réponse ARN VHD

- Réduction >5 log chez 12 pts (100%)
- ARN VHD ND chez 11 pts (92%) pendant le traitement et maintenu chez 7 pts (58%) pendant le suivi

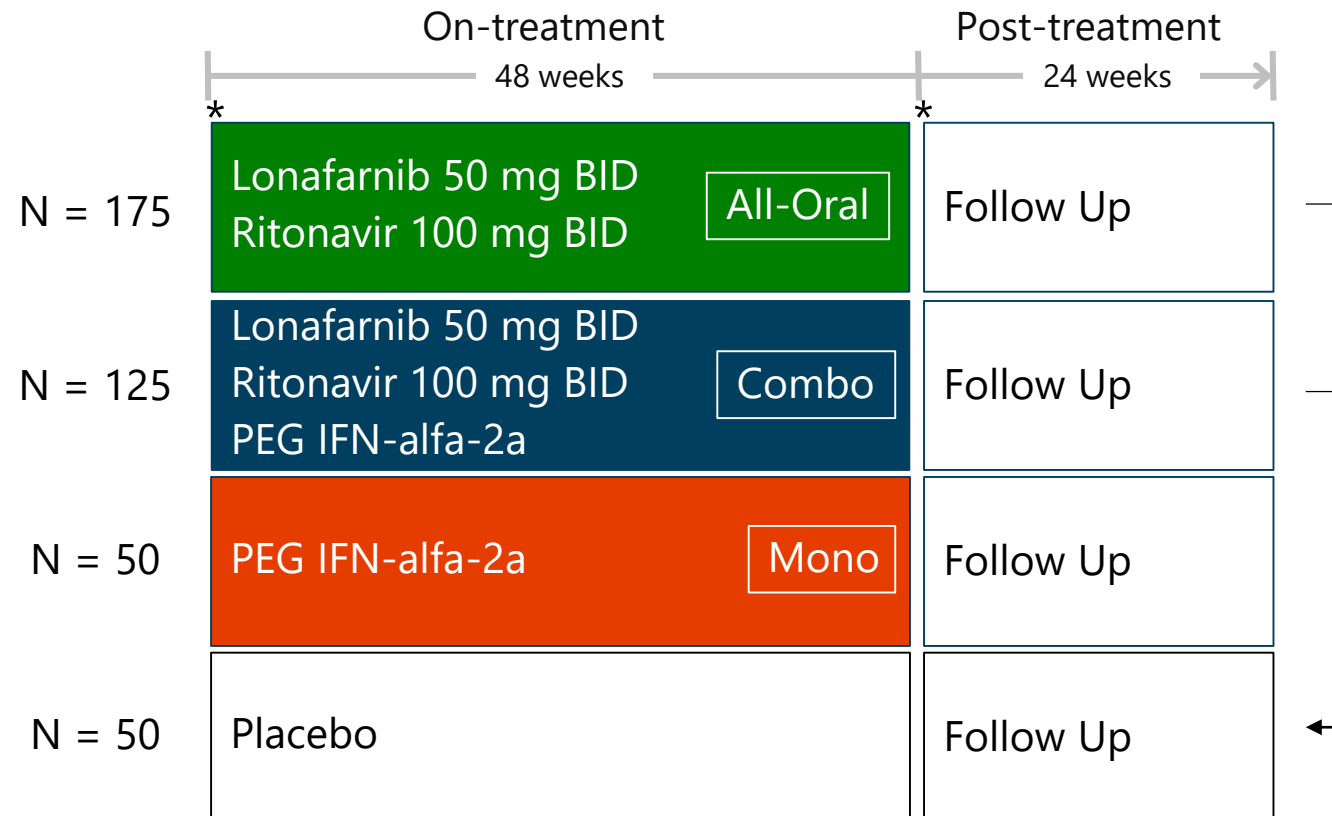
7/12 patients sont Ag HBs -, ARN VHD ND et ALAT normales 1 an au moins après traitement

Bazinet et al., Lancet GastroHep 2017; 2: 877-889

Lonafarnib: Inhibiteur de phrenylation en phase 3

D-LIVER : PHASE 3 (1st Registration Study for HDV)

Delta-Liver Improvement and Virologic Response in HDV



Primary Endpoint at Week 48

- ≥ 2 log decline in HDV RNA
+
Normalization of ALT

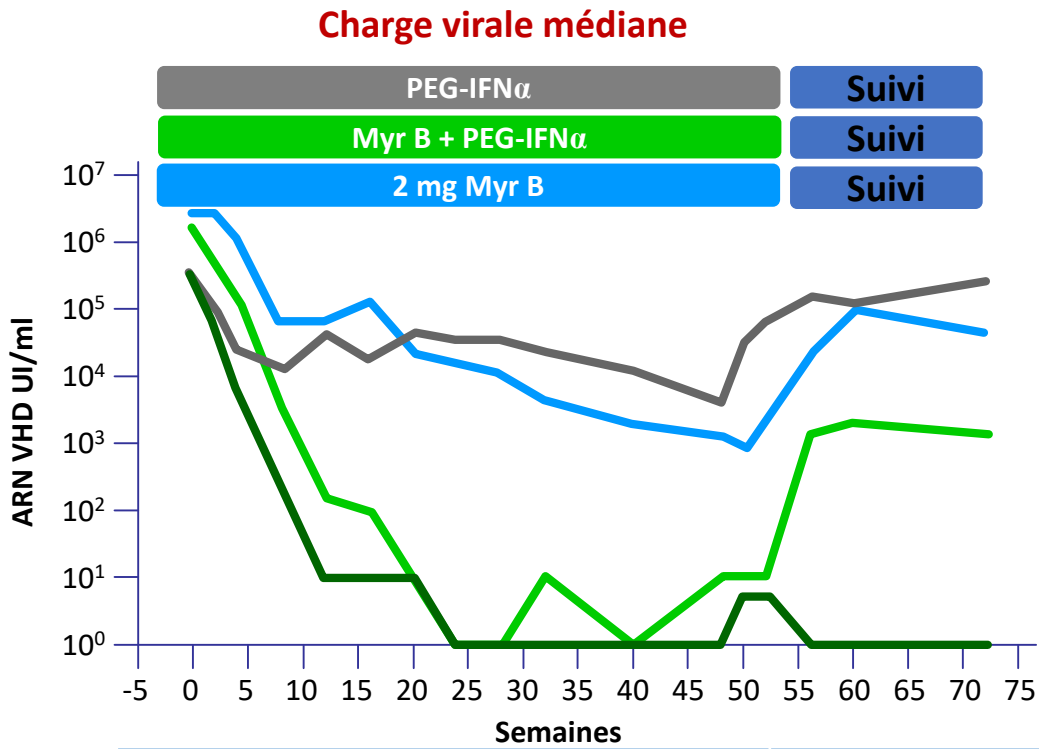
Secondary Endpoint at Week 48

- Histologic improvement
 - > 2 point improvement in HAI inflammatory score
 - No progression in fibrosis
- Improvement of fibrosis

Les nouveaux traitements du VHD

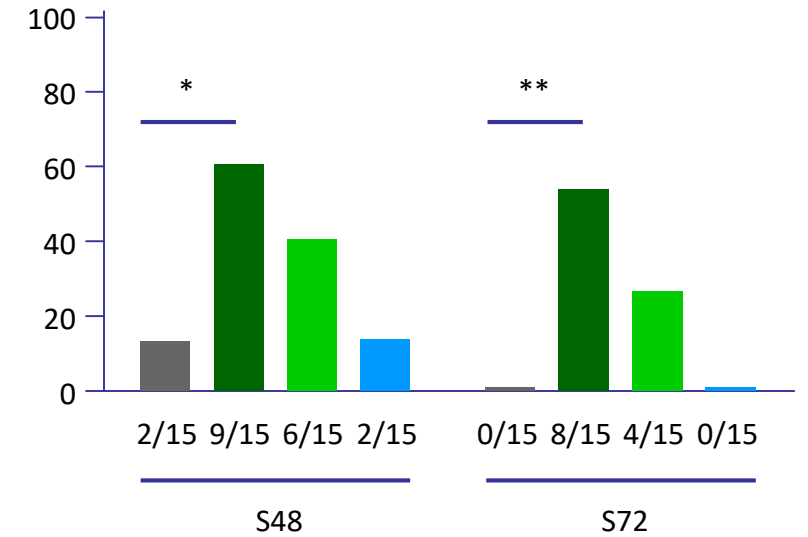
Myrcludex B (bulevirtide) ± PEG-IFN

Réponse virologique



Diminution médiane ARN VHD log	S48	S72
PEG-IFN α	-1,30	-0,26
2 mg MyrB + PEG-IFN α	-4,81	-4,04
5 mg MyrB + PEG-IFN α	-5,59	-1,48
2 mg MyrB	-2,84	-1,08

Objectif principal : ARN VHD indétectable à S72



- ➔ Myrcludex monothérapie : ↓ linéaire de la CV VHD mais 73 % rechutes à l'arrêt
- ➔ Myrcludex/PEG α : ARN VHD indétectable dans 53 % (2 mg/PEG) et 27 % (5 mg/PEG) à S72

Conclusions

- Hépatite B :
 - Elargir les indications de traitement
 - Nombreux espoirs HBV CURE
 - Nombreux essais de combinaisons à venir
- Hépatite Delta:
 - Nouveaux essais à venir