

# Hepatit C-behandling

Proteashämmarnas plats i terapin

Johan Westin

2010

# Interferonbaserad behandling för hepatit C

- 1985 Interferon (NANB)
- 1996 Interferon + Ribavirin
- 2001 PEGinterferon + Ribavirin

# Hur kan vi optimera resultaten av HCV behandling?

- Förbättrad effekt
- Minska bieffekter, undvika behandlingsavbrott
- Kortare behandlingstid med bibehållen effekt
- Fler patienter i bedömning för behandling



“When a lot of remedies are suggested for a disease, that means it cannot be cured”

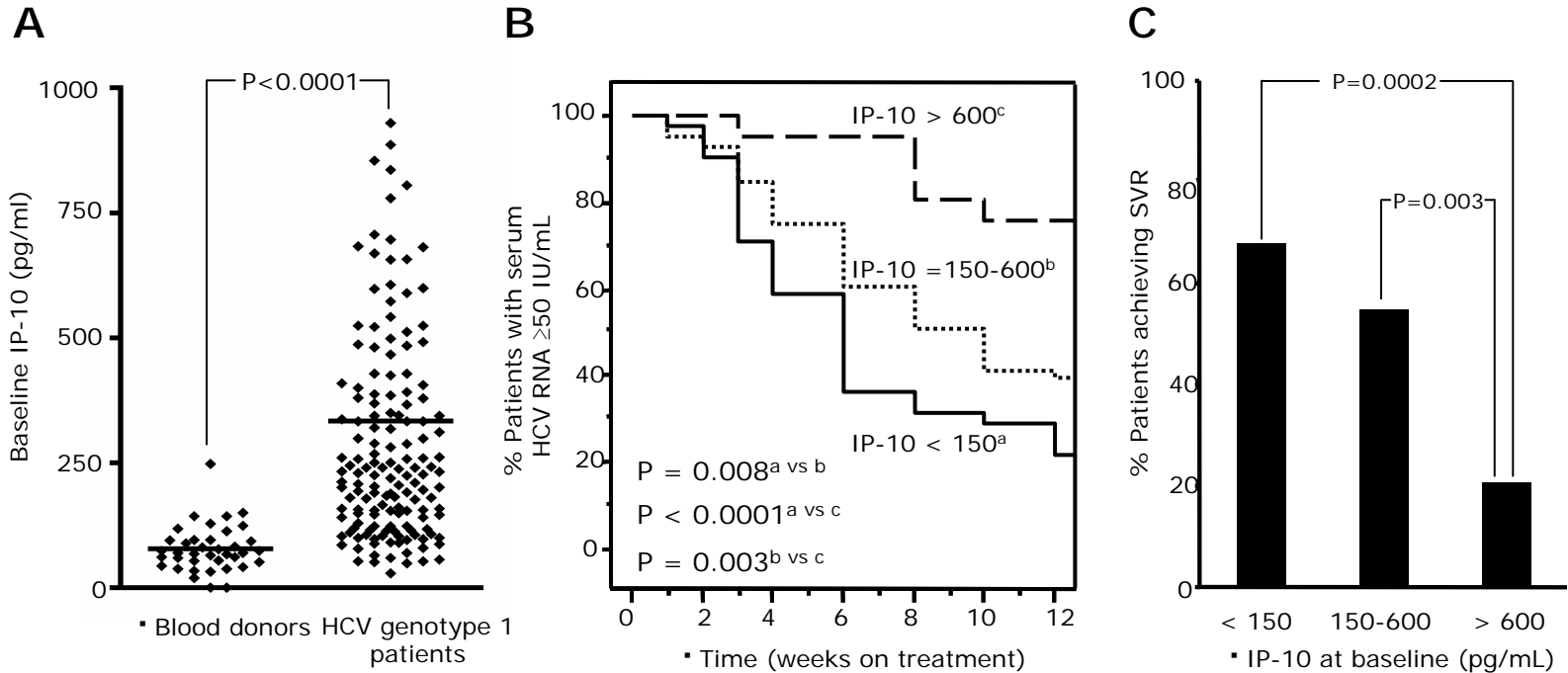
Anton Tjeckov

# Prediktorer för respons - interferonbaserad behandling

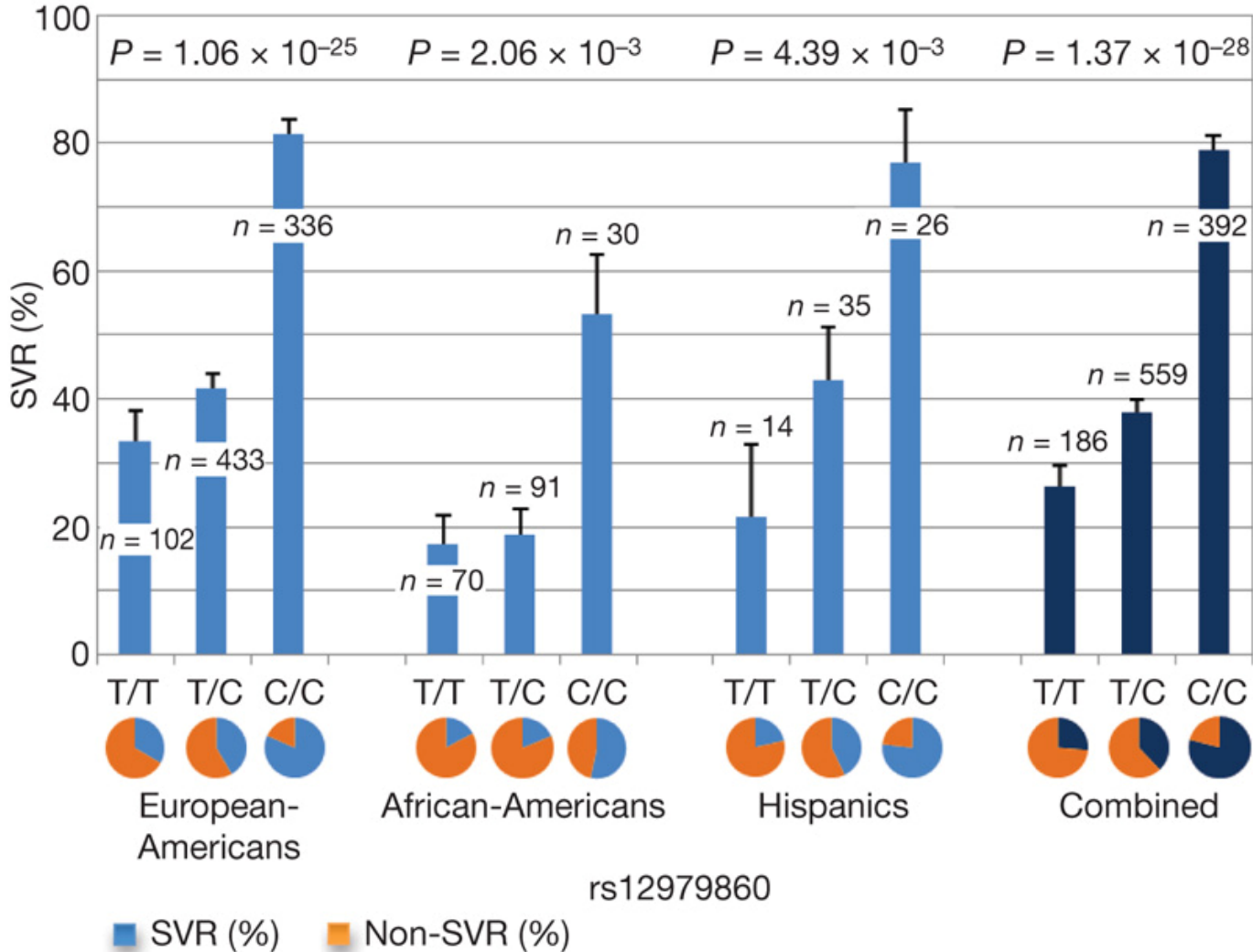
- Genotyp
- Virusmängd
- Kön
- Ålder
- Fibros
- Ras
- BMI
- GGT
- Insulinresistens
- Steatos
- IP-10
- Viruskinetik
- Ribavirindos/konc
- Co-infektion
- Ockult HBV
- ...OSV



# IP-10 och SVR, HCV gt 1

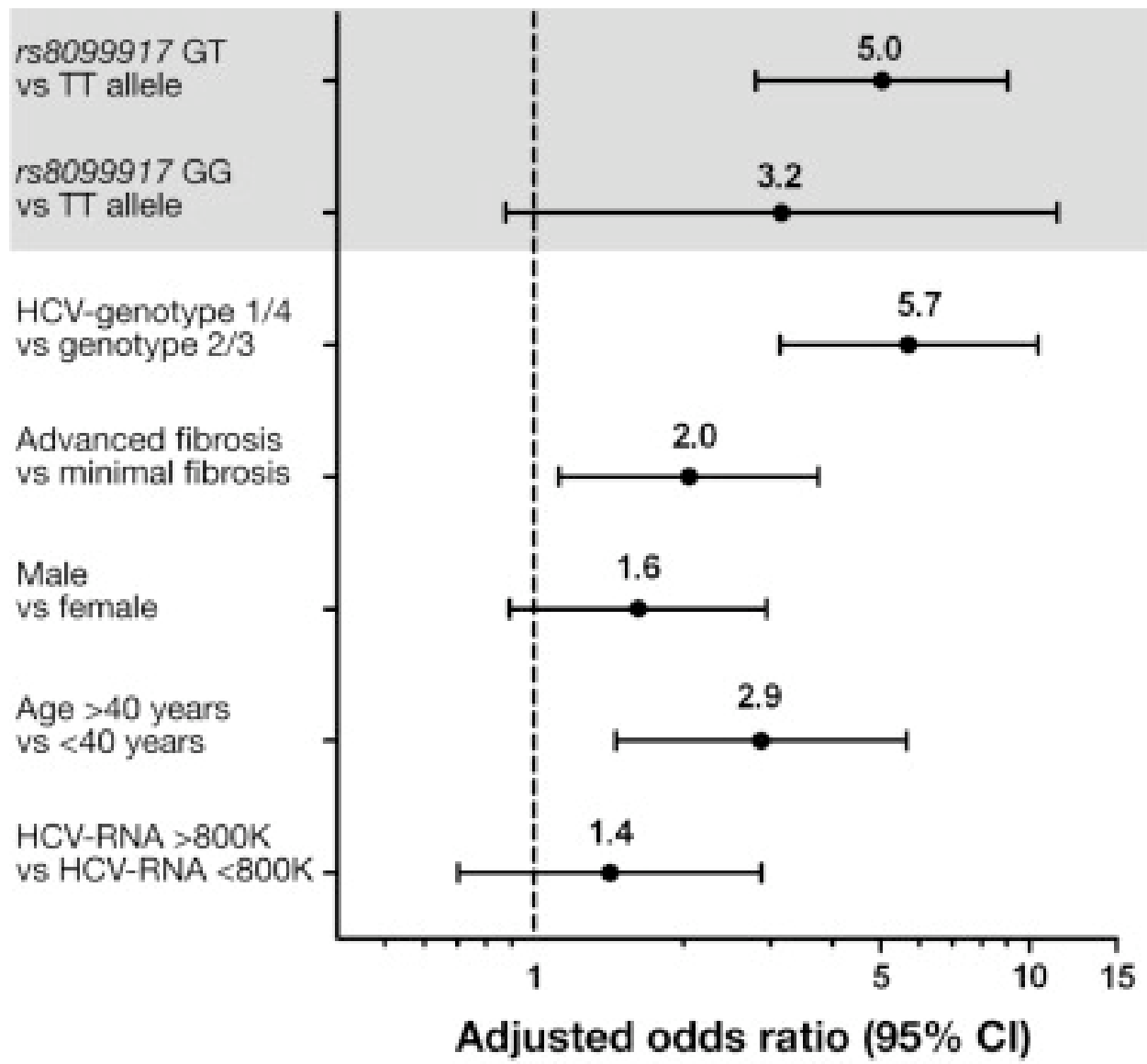


# Percentage of SVR by genotypes of rs12979860.

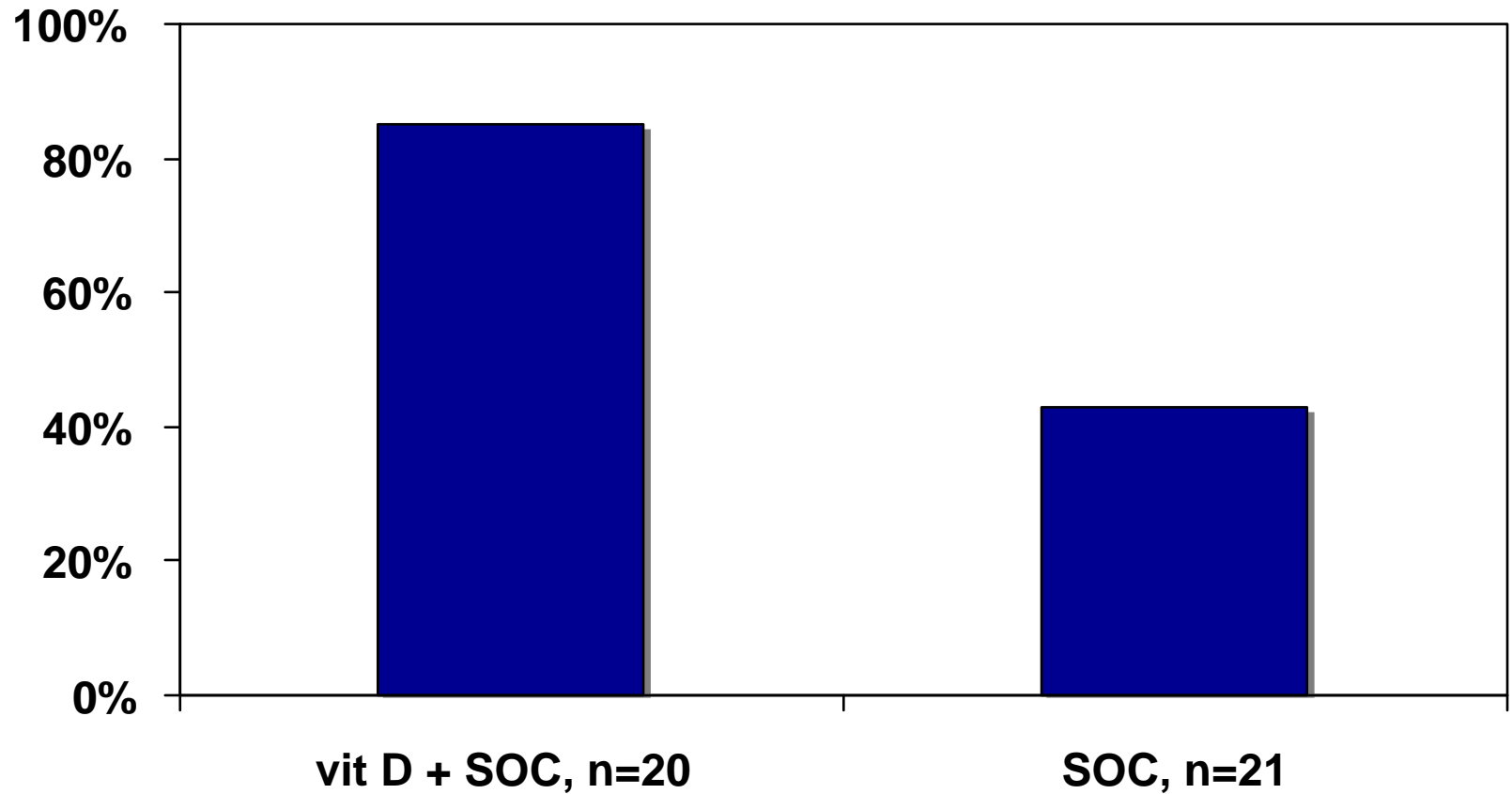


# IL28B polymorfism

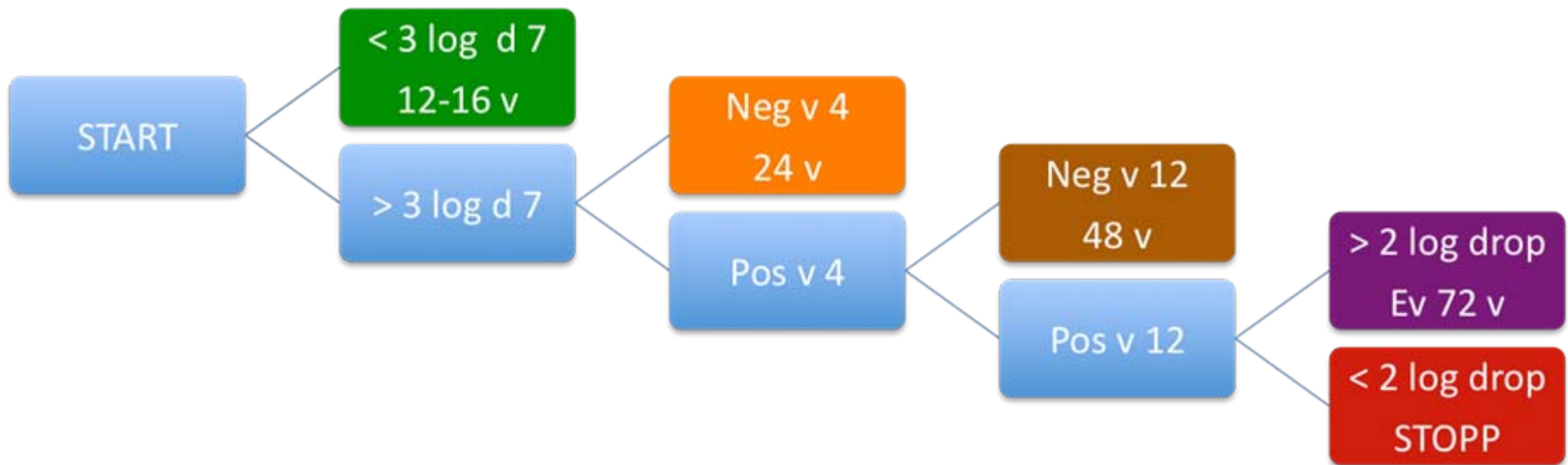
- SNP (Single Nucleotide Polymorfism)
- Kromosom 19, i närheten av genen IL28B som kodar för interferon-lambda 3
- Oklar betydelse för immunförsvaret



# Vitamin D och SVR



# Response-guided therapy 2010, HCV gt 1/2/3



# IL28 B polymorfism

- Specifikt realtids-PCR system för rs12979860
- Helblod i EDTA rör (serum)
- Märk remissen IL28B SNP
- Svar inom en vecka
- Virologen, SU, Göteborg

# IP-10

- Automatiserad ELISA
- Serumrör
- Virologen, SU, Göteborg

# Vitamin D

- Serum
- 25-OH vit D
- Kemlab
- Brist kan enkelt behandlas, minst 800 IE per dag

# Några nya begrepp

**STAT-C** = Specifically Targeted  
Antiviral Treatment Against  
Hepatitis C

**DAA** = Direct Acting Antivirals

# HCV NS3/4a proteas

# Hämmare av HCV-proteas, fas III

- Boceprivir (MSD)
- Telaprivir (Vertex/Johnson&Johnson, Tibotec)

# Hämmare av HCV-proteas, fas II

MK-7009 (MSD) Vaniprevir

SCH900518 (Schering/MSD)

TMC435 (Tibotec/Medivir)

BI-201335 (Boehringer-Ingelheim)

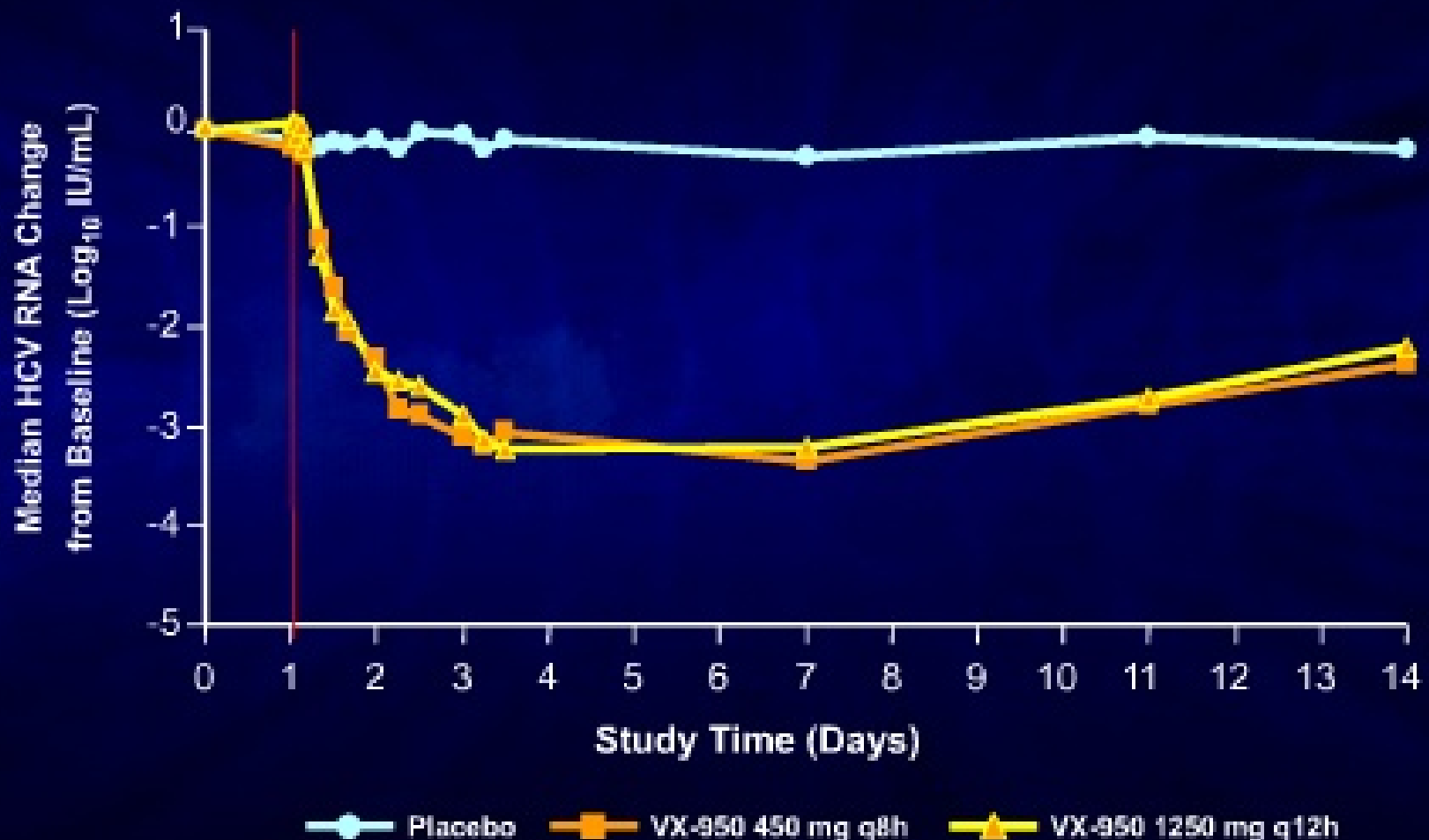
R7227 (Intermune/Roche)

# Telaprevir

- Utvecklad för gt 1 men har även viss effekt på gt 2, dock ej gt 3
- Ges po x 3

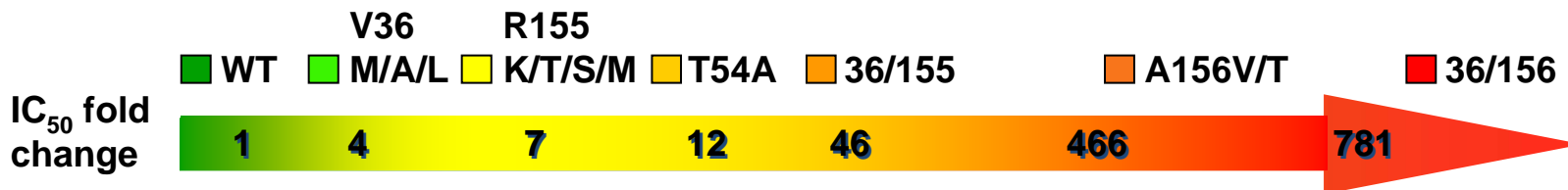
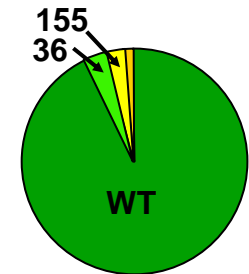
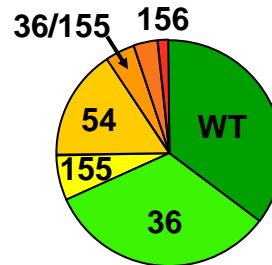
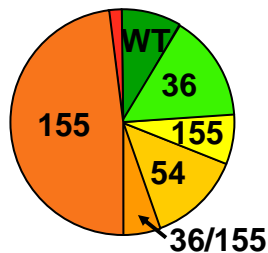
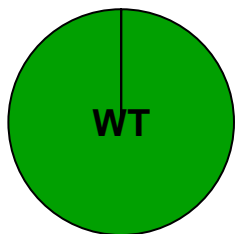
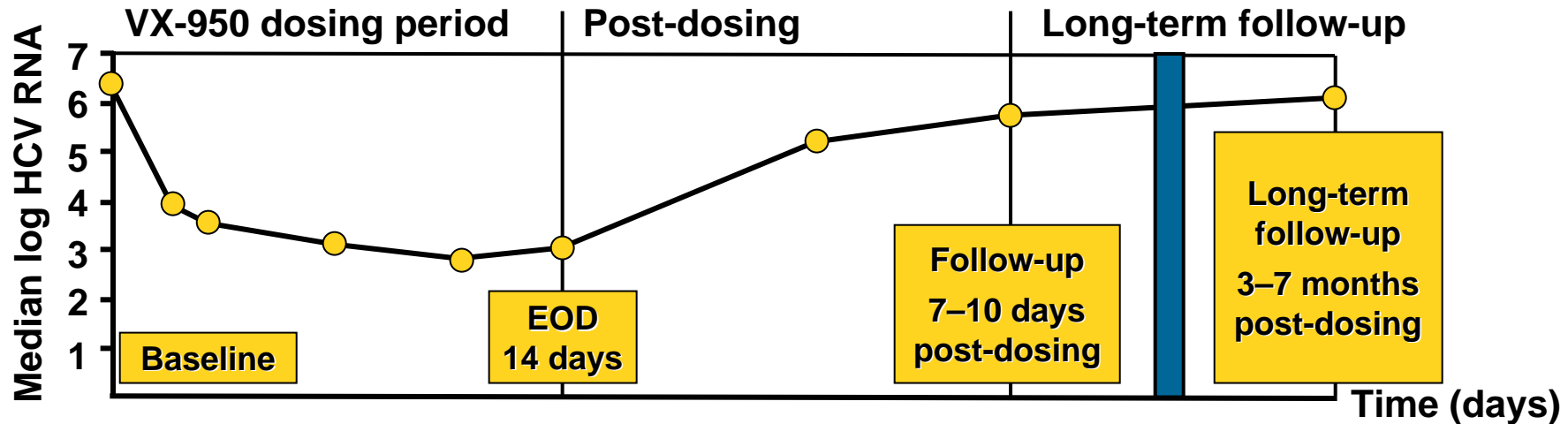
# Telaprevir (VX-950)

## Antiviral Efficacy

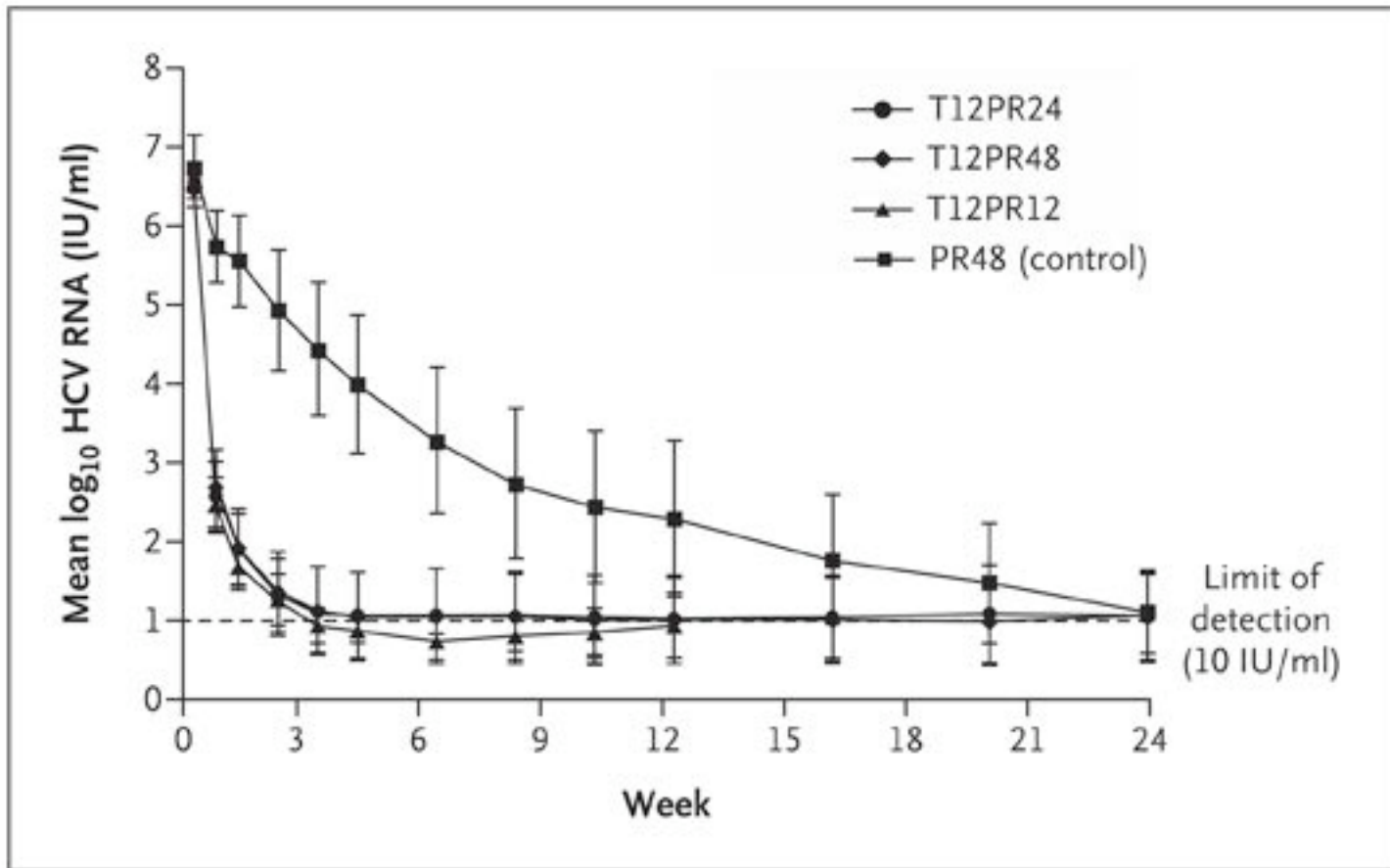


(Reesink HW, et al. *Gastroenterology* 2006;131:997-1002)

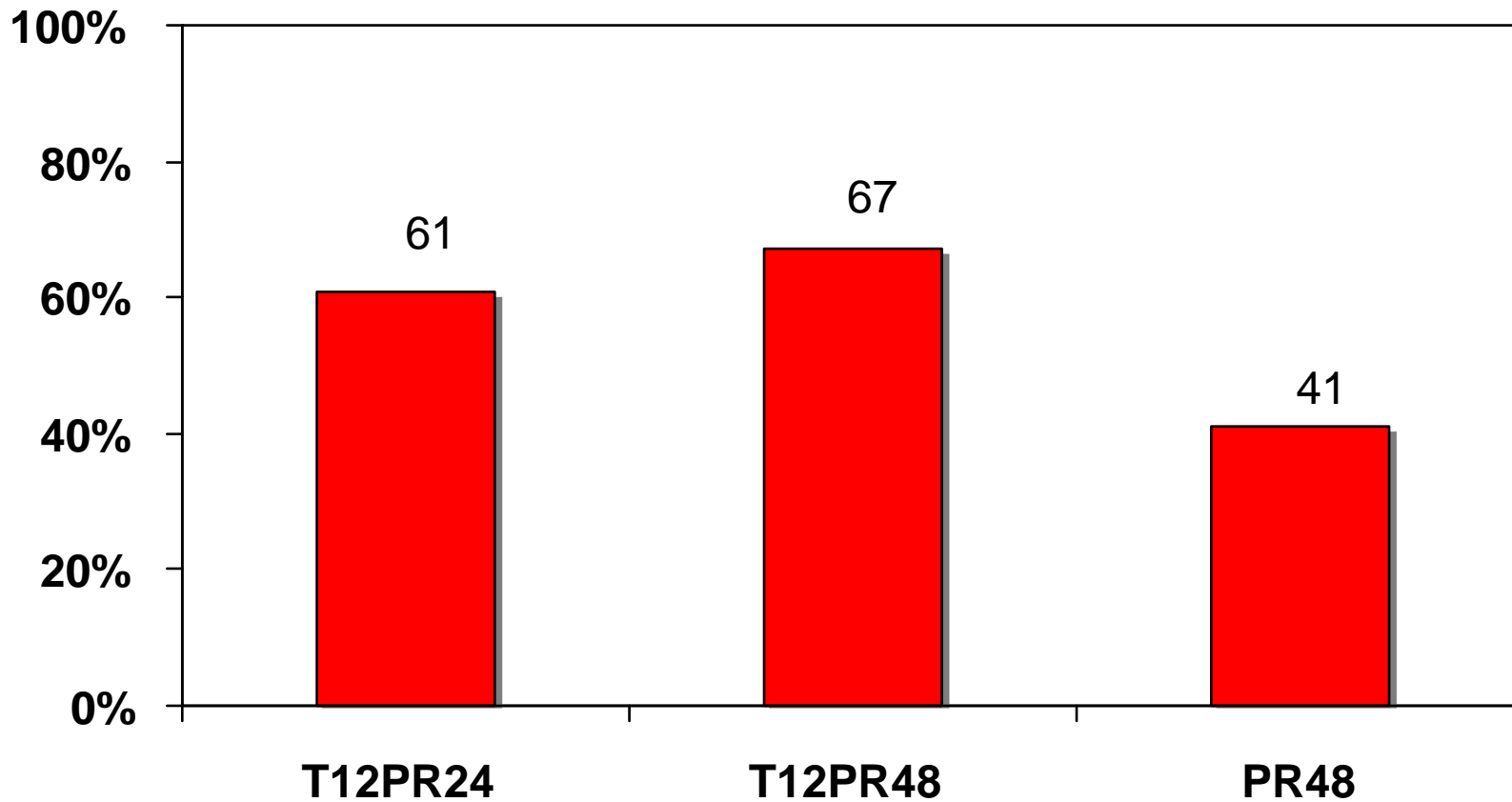
# Resistens med Telaprevir som monoterapi



# Viruskinetik PROVE 1



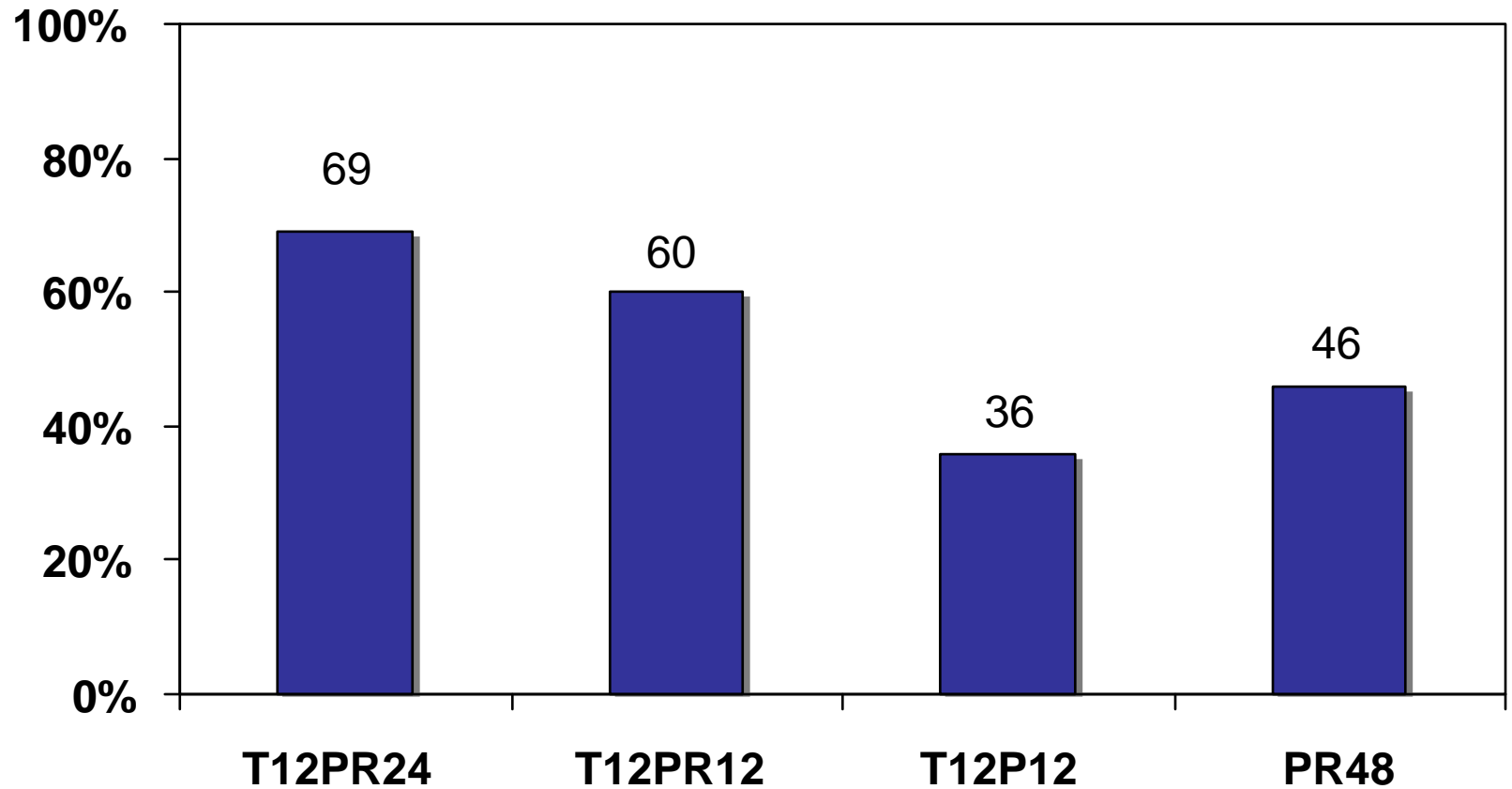
# PROVE 1, fas II, USA



Naiva pat, gt 1, 75-79 per grp

Mc Hutchinson et al, NEJM, 2009

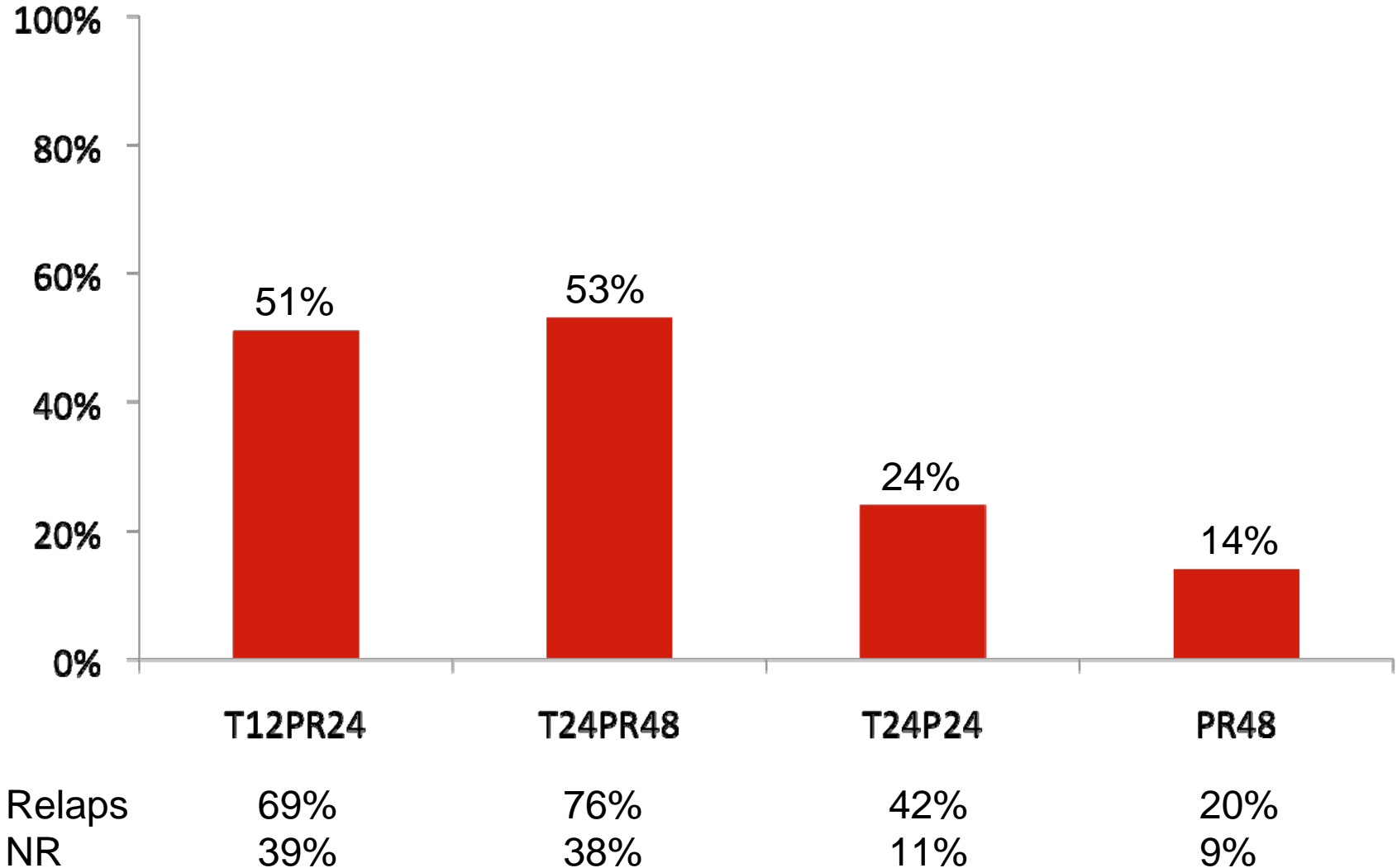
# PROVE 2, Fas II, EU



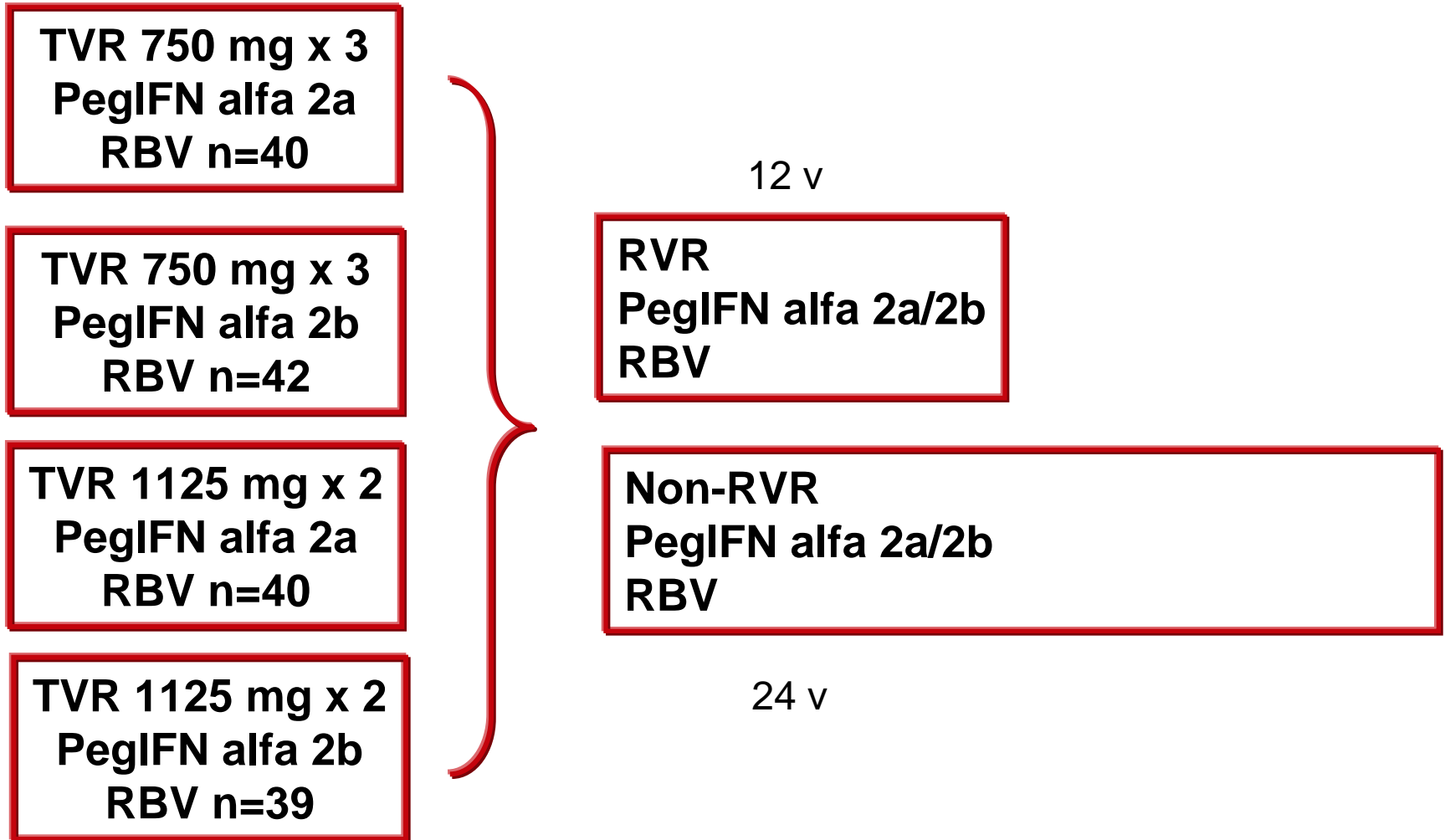
Naiva pat, gt 1, ca 80 per grp

Hezode et al, NEJM, 2009

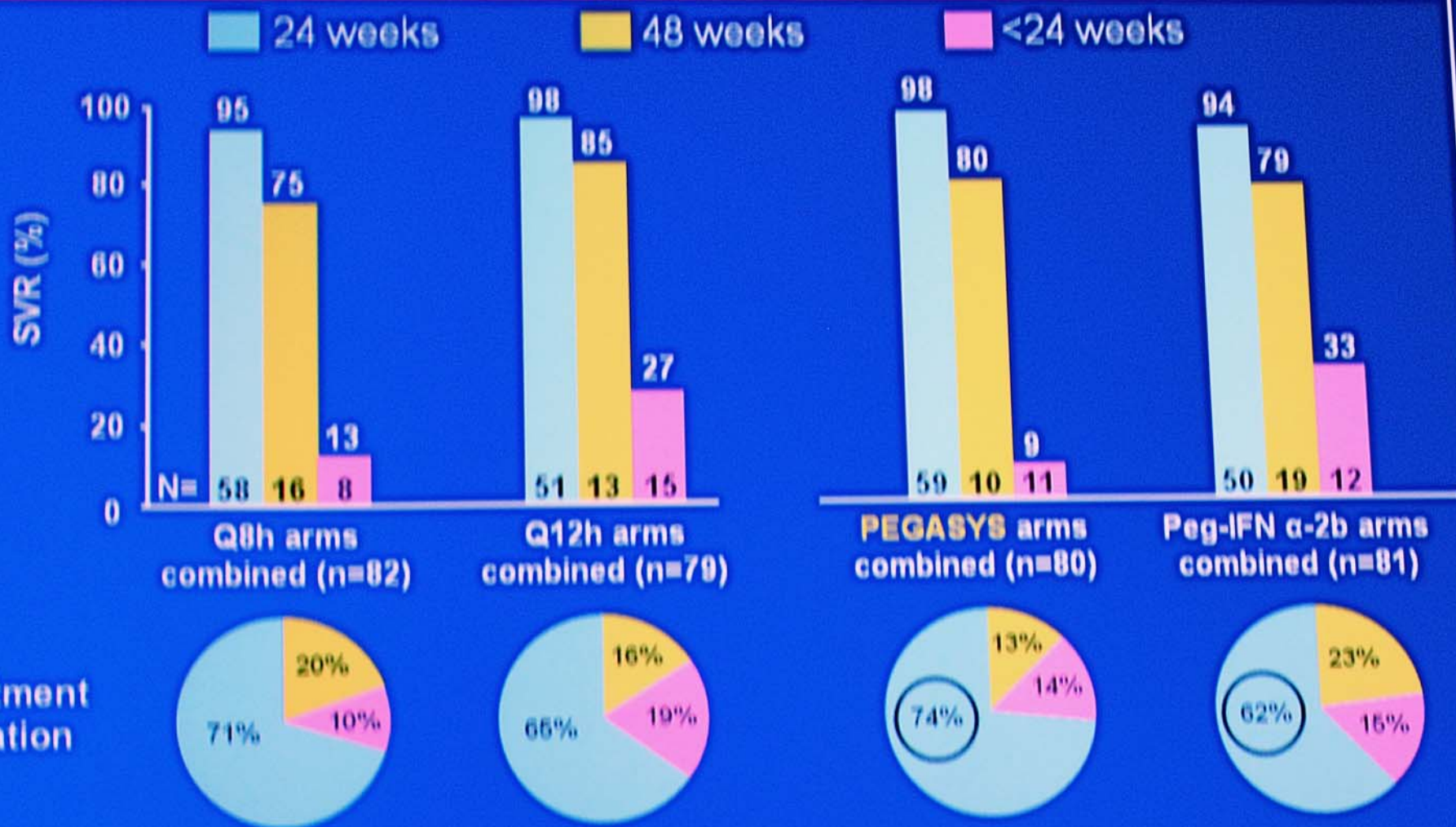
# PROVE 3, Non-SVR i tidigare behandling, 115 pat i varje grp



# C208, study design



# C208: treatment duration and SVR rates by treatment group



# Biverkningar Telaprevir

- Klåda och utslag mycket vanligt
- 7% i PROVE 1 fick avbryta pga hudbiverkningar

# Telaprevir i fas III

- Avance, n=1050
- Illuminate, n=500
- Avslutas under 2010

# Boceprevir

- Ges po x 3
- Effekt mot gt 1

# Lead-in phase

- Man startar med IFN + RBV 4 V före start av DAA
- Identifierar non-responders
- Identifierar rapid viral responders (RVR)

# Varför lead-in behandling?

Uppnå steady-state innan tillägg av Boceprevir



Alfa-interferonmedierad immunsystemaktivering



Minskad virusmängd

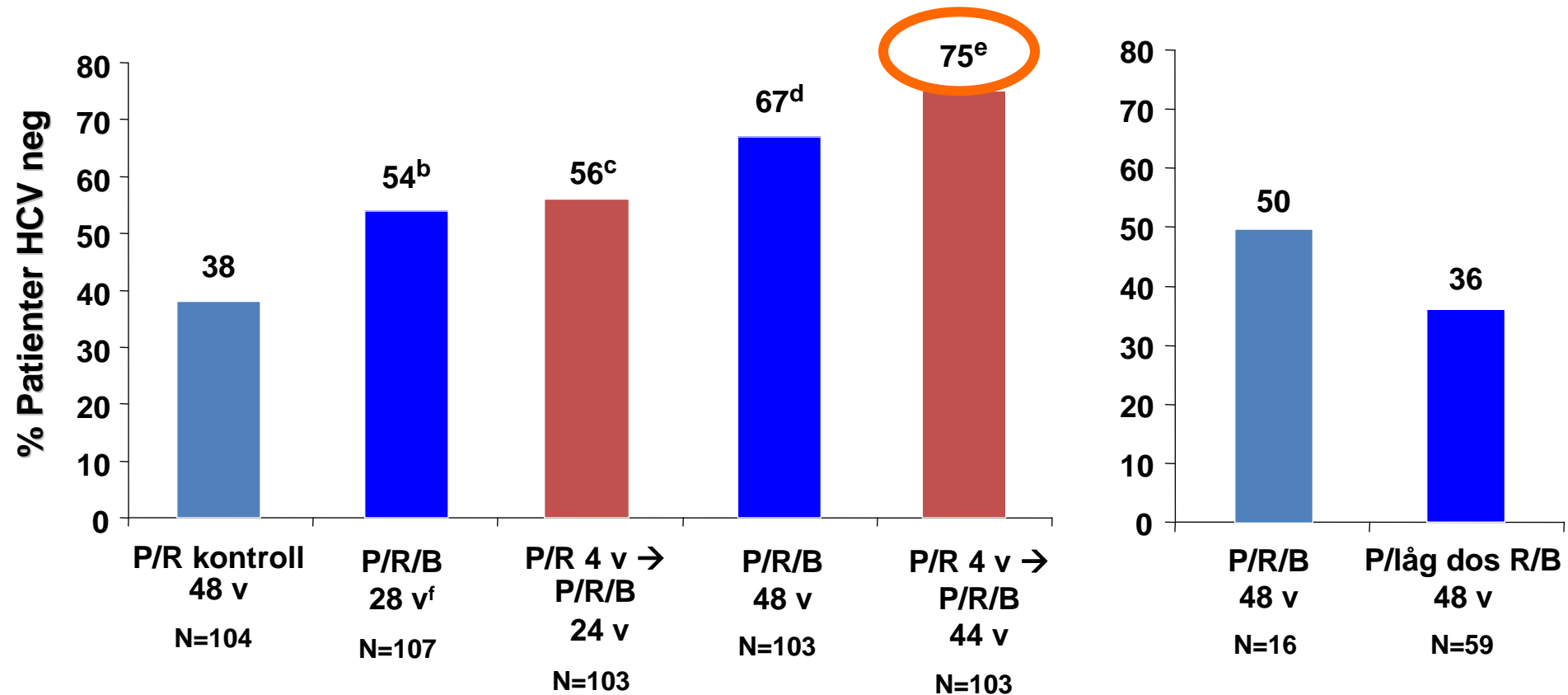


Minskad risk för selektion av resistent stammar?

# SVR SPRINT 1, Boceprevir

Del 1

Del 2



Naiva pat, gt 1

# Effekt av behandlingstid på SVR

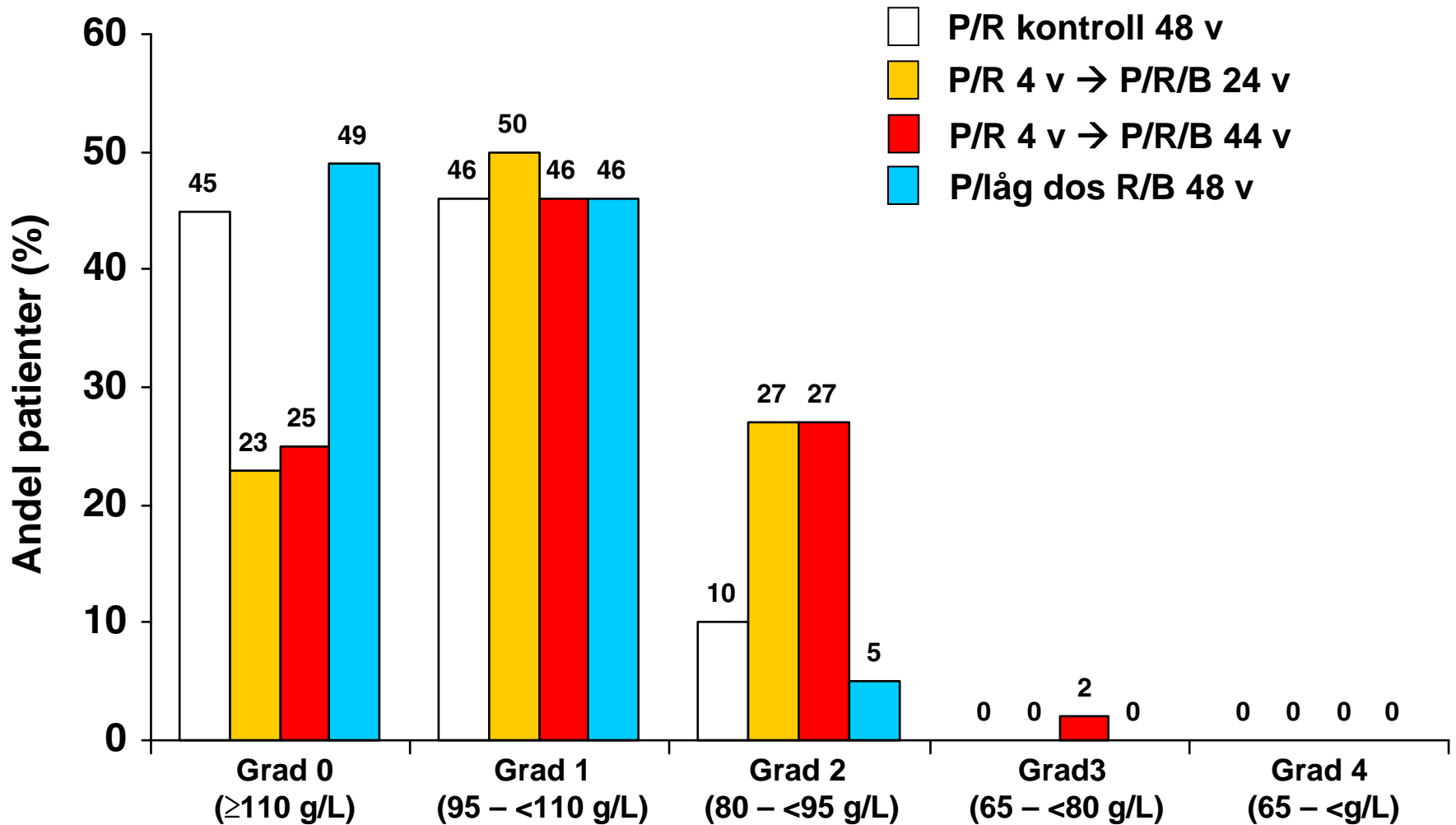
Tid till första neg HCV-RNA <sup>a</sup>	P/R kontroll 48 v % (n/N)	P/R 4 v → P/R/B 24 v % (n/N)	P/R 4 v → P/R/B 44 v % (n/N)
≤4 v	100 (8/8)	82 (54/66)	94 (62/66)
>4 v – ≤12 v	83 (24/29)	21 (4/19)	79 (15/19)
>12 v	30 (7/23)	0 (0/1)	0 (0/1)
Aldrig negativ	0 (0/44)	0 (0/17)	0 (0/17)

<sup>a</sup>Tid efter Peg-IFN alfa-2b +RBV i kontrollarm; tid efter boceprevir i behandlingsarmar.

# Biverkningar Boceprevir

- Anemi
- Dysgeusi

# Boceprevir: Anemi WHO-grad under behandling



# SVR och lead-in

Log <sub>10</sub> virusminskning efter 4 v P/R lead-in	SVR <sup>a</sup>	
	P/R 4 v → P/R/B 24 v %(n/N)	P/R 4 v → P/R/B 44 v %(n/N)
<0.5	29 (2/7)	44 (4/9)
0.5 < 1.0	24 (5/21)	62 (8/13)
1.0 < 1.5	30 (3/10)	65 (11/17)
1.5 < 2.0	73 (8/11)	80 (8/10)
2.0 < 3.0	67 (14/21)	79 (11/14)
3.0 < 4.0	83 (10/12)	82 (14/17)
≥4.0	100 (11/11)	92 (11/12)
Ej detekterbart	100 (3/3)	100 (9/9)

# Boceprevir fas III

- SPRINT-2 naiva pat
- RESPOND-2, behandlingserfarna pat
- Totalt ca 1500 pat
- Resultat kommer att presenteras i nov 2010

HCV polymerase

# Polymerashämmare

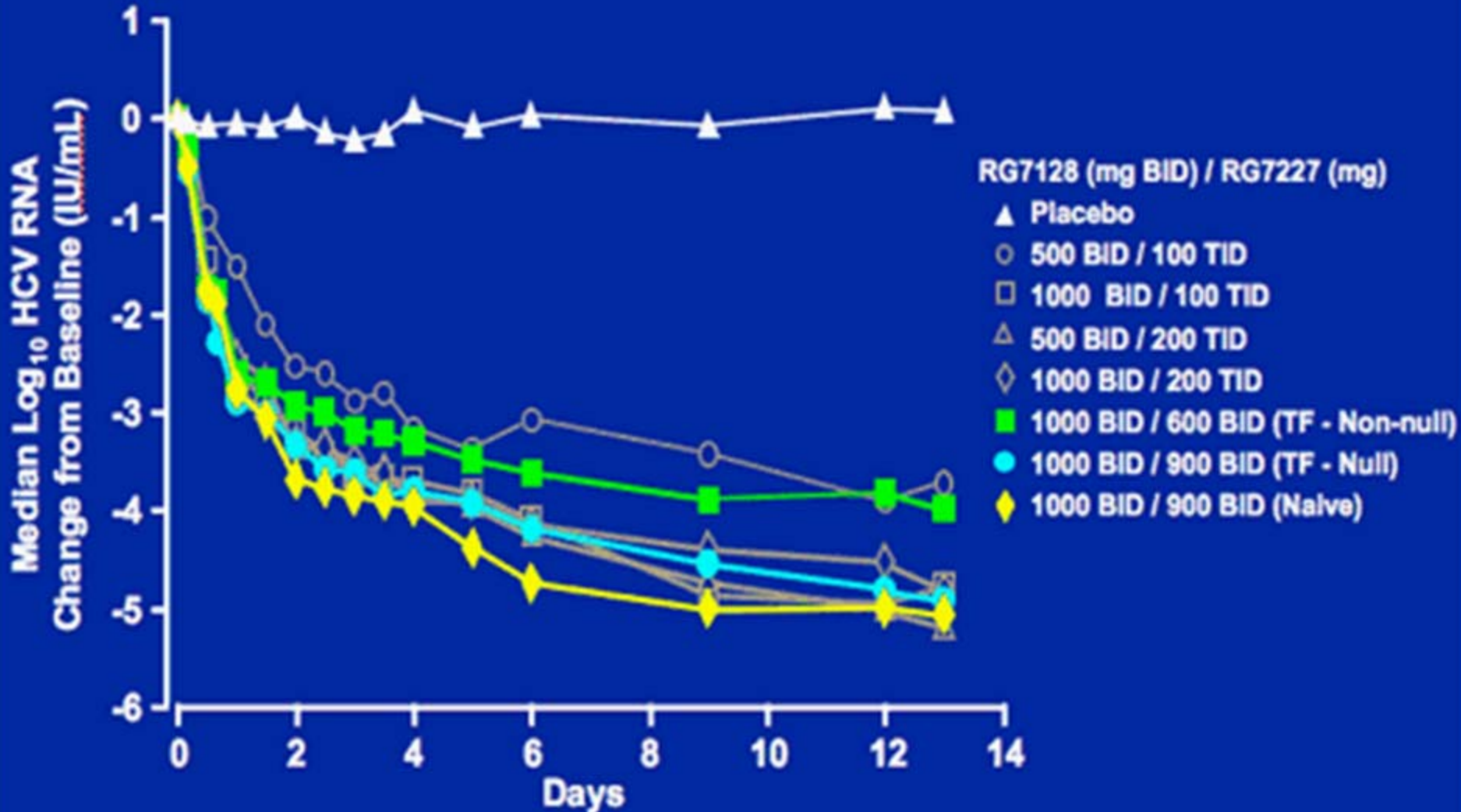
- R7128 (Pharmasset/Roche) Fas II
- IDX184 (Idenix) Fas I-II
- MK-0608 (Merck) preclinical

# INFORM-1

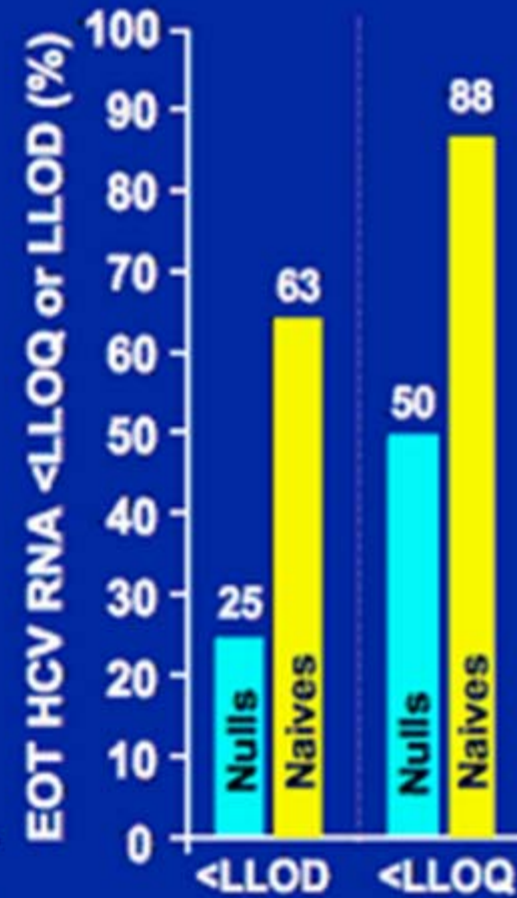
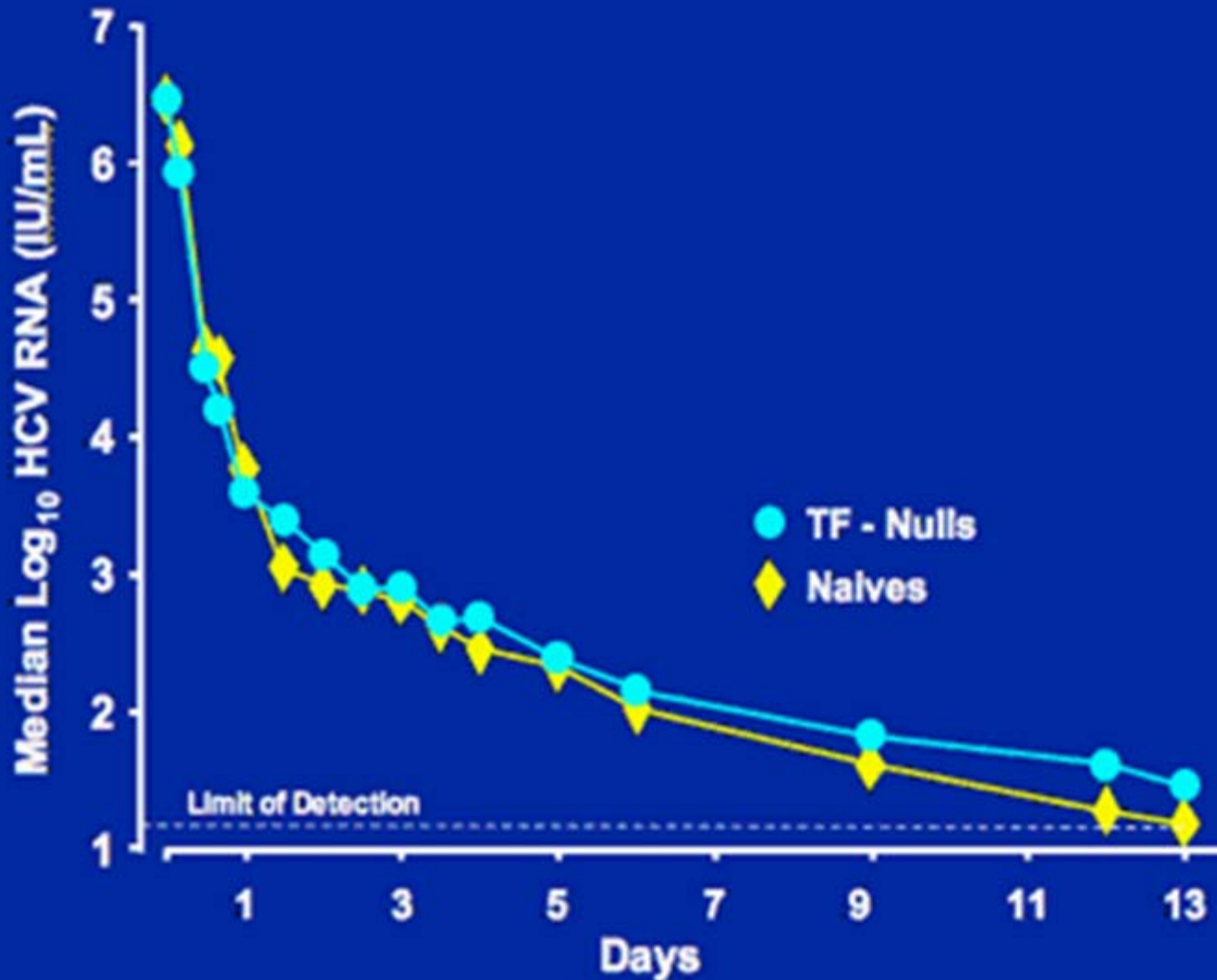
- RG7128, polymerashämmare
- RG7227 (ITMN191), proteashämmare
- Ingen R, ingen P
- Kombinationer av olika doser under 14 dagar
- N=64, blandning av naiva och tidigare behandlade
- HCV Genotyp 1

# Median Change from Baseline by Treatment Group

## Cohorts B–G



# Potent Antiviral Activity in HCV G1 Interferon Naive and Null Responders with a BID Oral Regimen of RG7128 and RG7227



RG7128 1000 mg BID + RG7227 900 mg BID

# INFORM-1

- I bästa gruppen 88% odetekterbart HCVRNA dag 13
- Inga SAE, dosändringar eller avbrott
- Huvudvärk, illamående, diarré vanligaste biverkningarna

# För/nackdelar DAA/STAT-C



- Ca 20 % bättre effekt
- Kortare behandling
- Har direkt antiviral effekt



- Måste kombineras
- Mer biverkningar
- Resistens

# Framtid

