

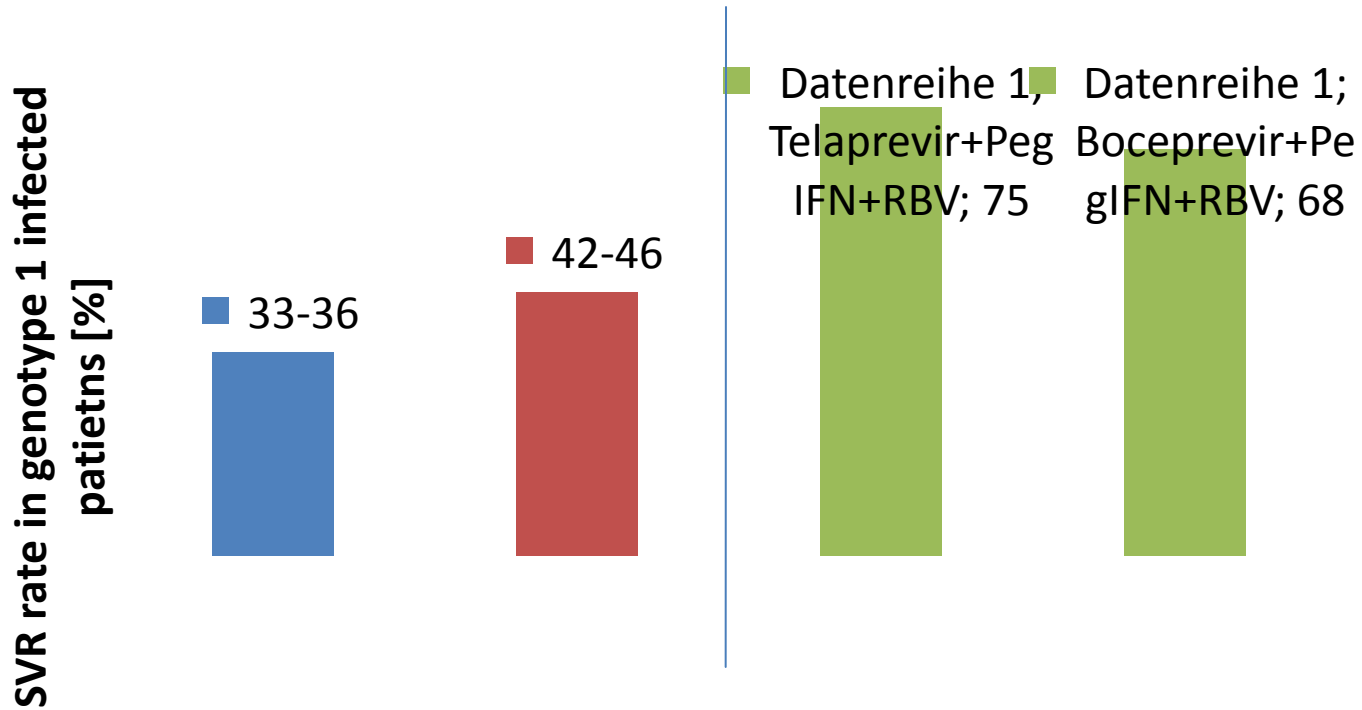
Neue Substanzen bei der Hepatitis C Genotyp 1 Infektion

7. April 19.30 Uhr im Emil Dietz Saal
Wiesbaden

PD Dr. B. Kronenberger



Proteaseinhibitoren der große Durchbruch in der Hepatitis C Therapie

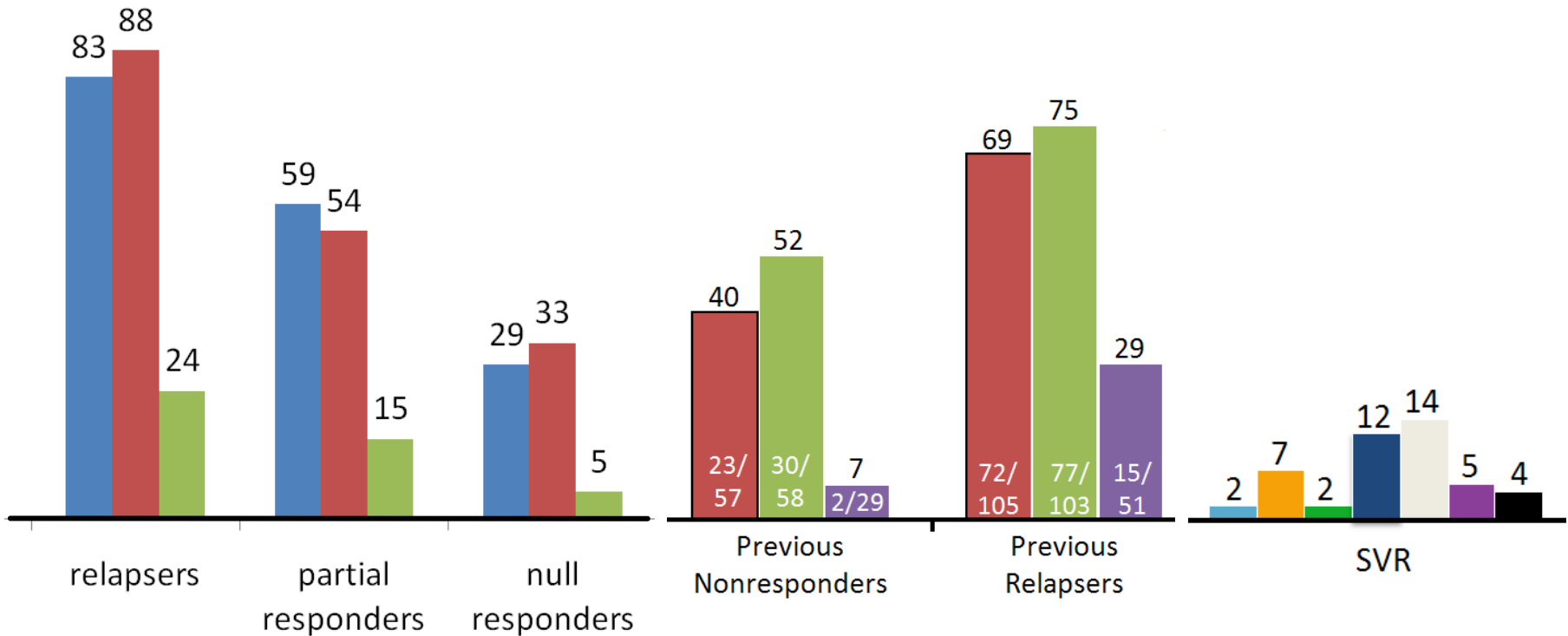


Vorbehandelte Patienten mit Genotyp 1 Infektion

REALIZE
Telaprevir

RESPOND-2
Boceprevir

RESPOND-1
Boceprevir
(null responders)



Diago et al. APASL 2011 #1529

Bacon BR, et al. AASLD 2010 #216

Schiff E, et al. EASL 2008. #104

November 2011

Genotyp 1 Infektion bei **68-75%** der
Patienten heilbar!

Auch vorbehandelte Patienten
profitieren!

Alle Probleme gelöst?
Wird die Therapie jetzt einfacher?

Worauf kommt es bei den neuen Therapien an?

- Substanzen
 - Wirkspektrum
 - Nebenwirkungen
- Patientengruppen
 - Genotyp und Subtyp
 - unvorbehandelt/vorbehandelt
- Therapieansprechen unter Therapie
 - Response gesteuerte Therapie
 - Cave: Für jede Substanz anders!

Hepatitis C Genotyp 1 Therapie

- unvorbehandelte Patienten mit Genotyp 1 Infektion
 - Phase 3 Daten
- Retherapie von Patienten mit Genotyp 1 Infektion
 - Phase 3 Daten
- Ablauf der Therapie
 - Personalisierte Therapie (Response gesteuerte Therapie, RGT)
 - Nebenwirkungen
- Probleme der neuen Therapie
 - Wer profitiert noch nicht?
- Ausblick
 - Neueste Ergebnisse von der EASL 2011 in Berlin

Neue Begriffe

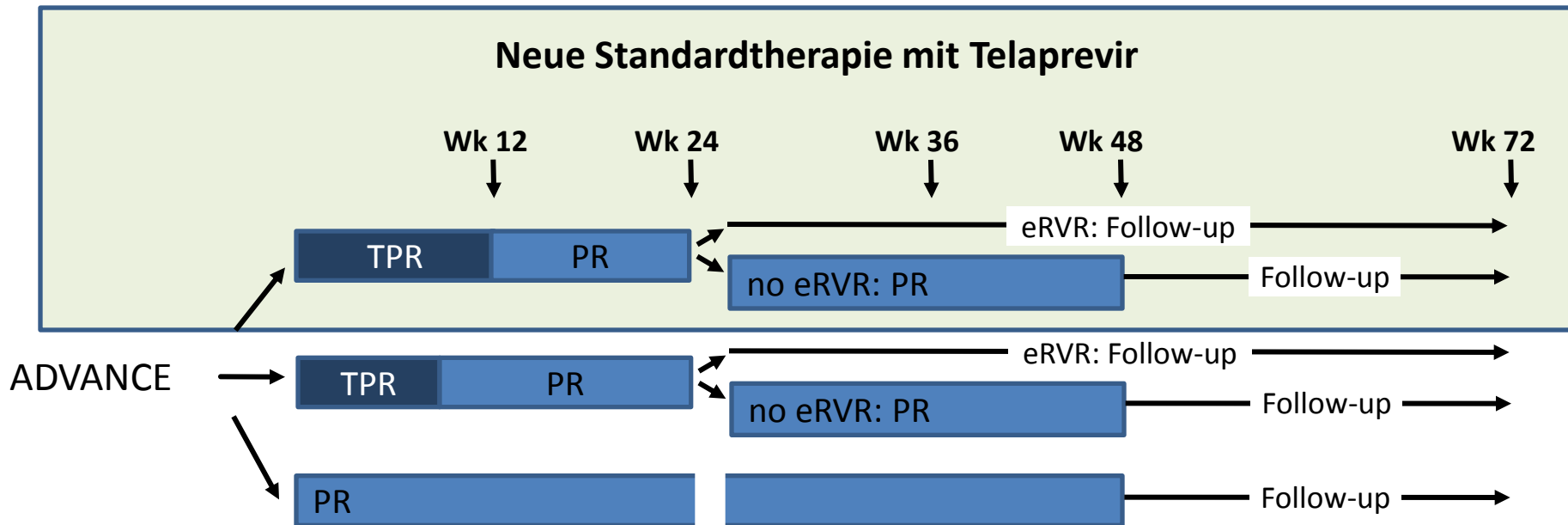
- RGT, Response guided therapy
 - Individualisierte Therapie, die Behandlungsdauer richtet sich nach dem virologischen Ansprechen
- vRVR, very rapid virologic response
 - Ansprechen zu Woche 2
- RVR, rapid virologic response
 - Ansprechen zu Woche 4
- pEVR, partial early virologic response
 - Abfall der HCV RNA um $2 \log_{10}$ IU/ml zu Woche 12
- cEVR, complete early virologic response
 - Ansprechen zu Woche 12
- eRVR, extended rapid virologic response
 - Ansprechen zu Woche 4 und 12
- Breakthrough
 - Resistenzentwicklung unter Therapie

Wie funktioniert die Therapie mit Proteaseinhibitoren?

- Peginterferon alfa-2a und Ribavirin
 - Bei allen Patienten weiter notwendig
 - Gesamttherapiedauer 24-48 Wochen, je nach Ansprechen
- Telaprevir
 - Tablettentherapie
 - 3x750 mg/d
 - Dauer 12 Wochen
 - PegIFN und Ribavirin wird länger gegeben!

Therapie mit Telaprevir

Aufbau der ADVANCE Studie

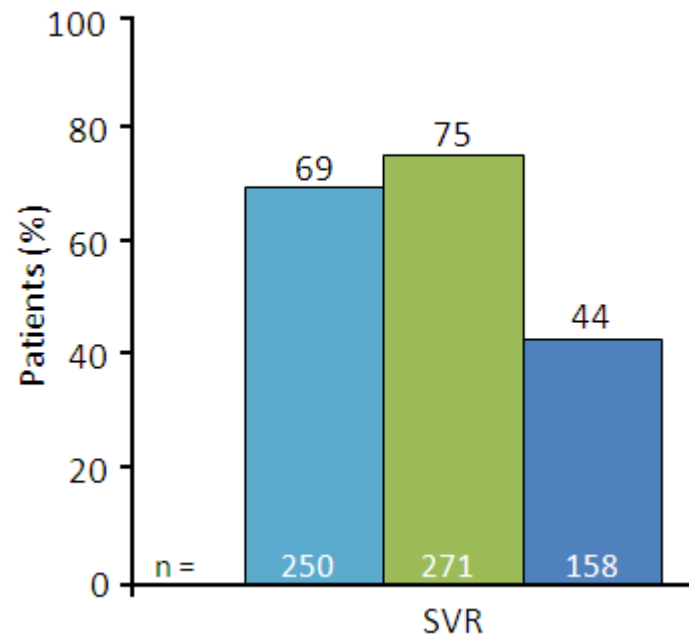


T, Telaprevir 3x750 mg/d p.o.
P, Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche
R, Ribavirin 1000-1200 mg/d p.o.

Regelmäßige Einnahme sehr wichtig!

Telaprevir

ADVANCE Phase 3

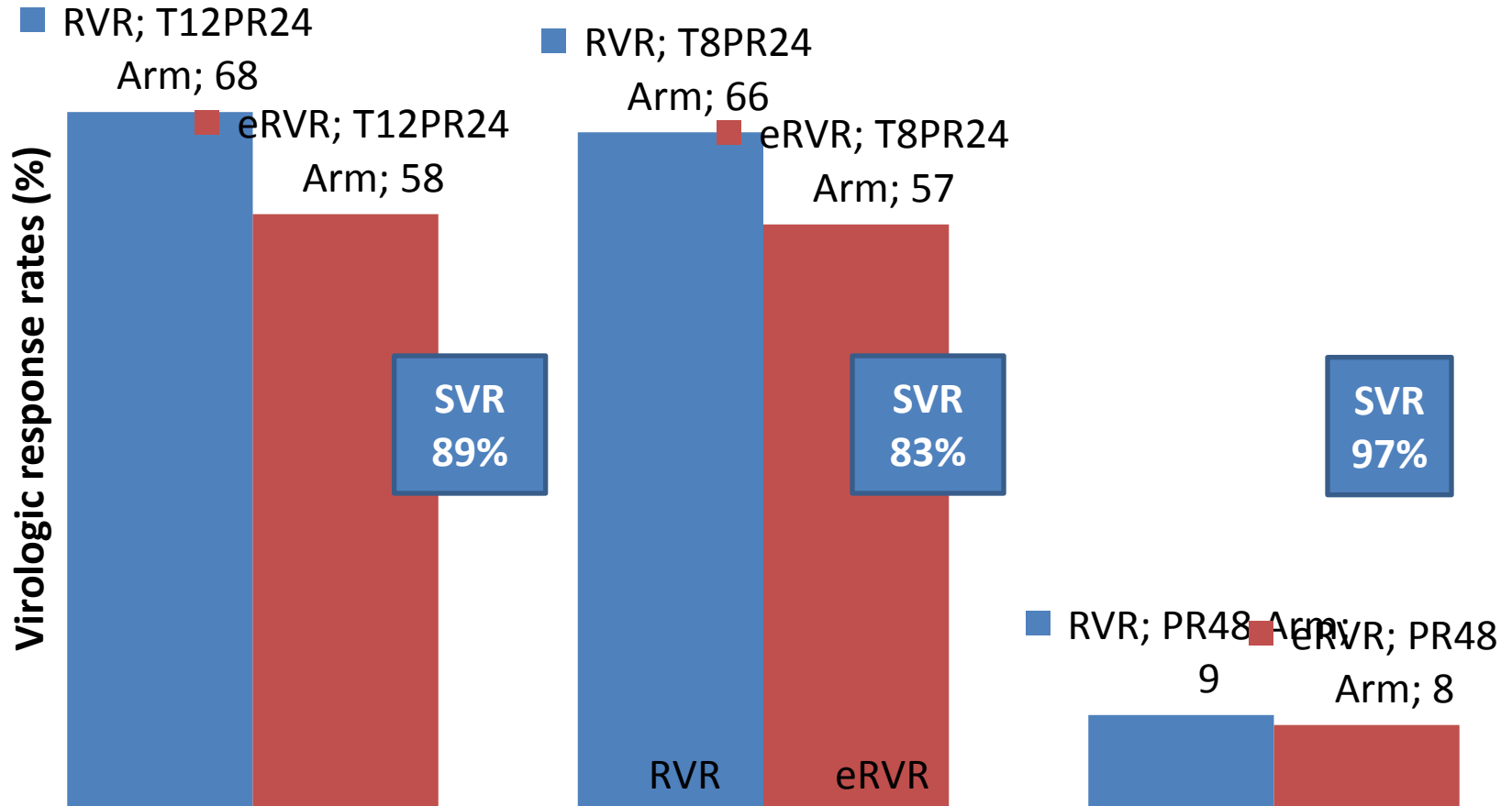


■ 8-wk TVR + PR + 16/40-wk PR (n = 364)

■ 12-wk TVR + PR + 12/36-wk PR (n = 363)

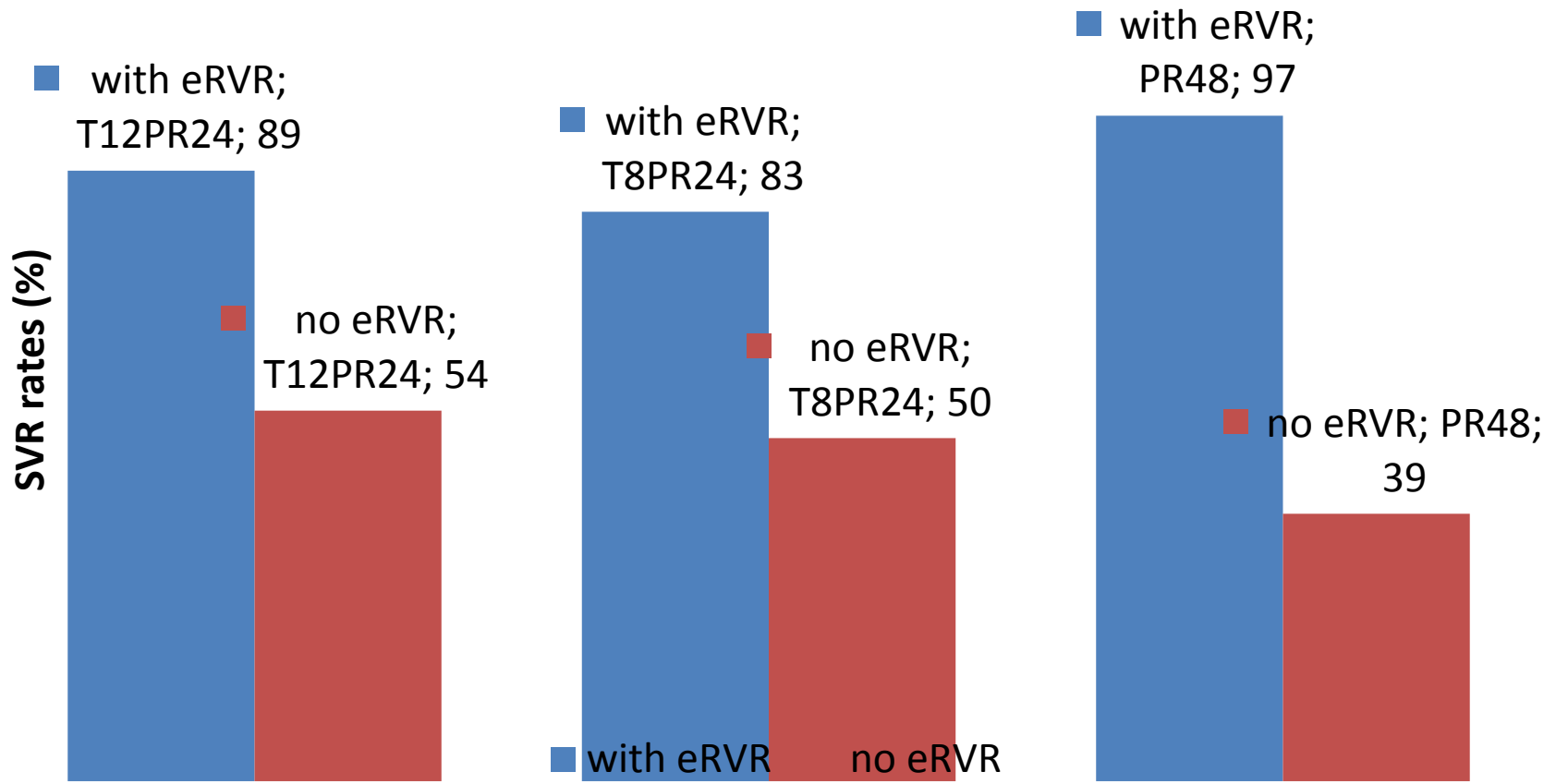
■ 48-wk PR (n = 361)

Kürzere Therapie bei vielen Patienten möglich!



ADVANCE

SVR according to eRVR



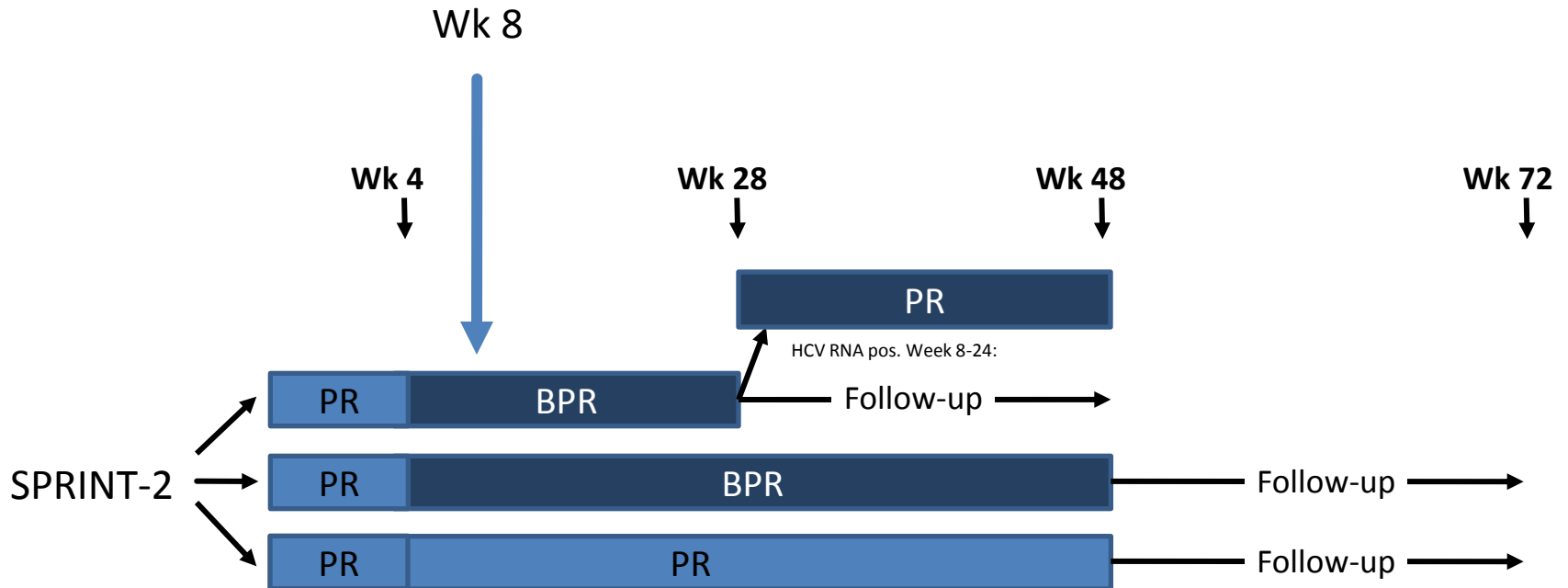
Wie wird die Therapie mit Telaprevir vertragen?

- Juckreiz, Hautausschlag, Blutarmut (Anämie) häufiger bei Telaprevir im Vergleich zur alten Therapie

Outcome, %	8-wk TVR/PR + 16/40-wk PR (n = 364)	12-wk TVR/PR + 12/36-wk PR (n = 363)	48-wk PR (n = 361)
Adverse event, %			
▪ Pruritus	45	50	36
▪ Rash	35	37	24
▪ Anemia	39	37	19
Discontinuation of TVR/placebo due to rash	5	7	1
Discontinuation of all drugs due to rash events	0.5	1.4	0

Achtung, die Boceprevir Therapie ist anders als die Telaprevir Therapie

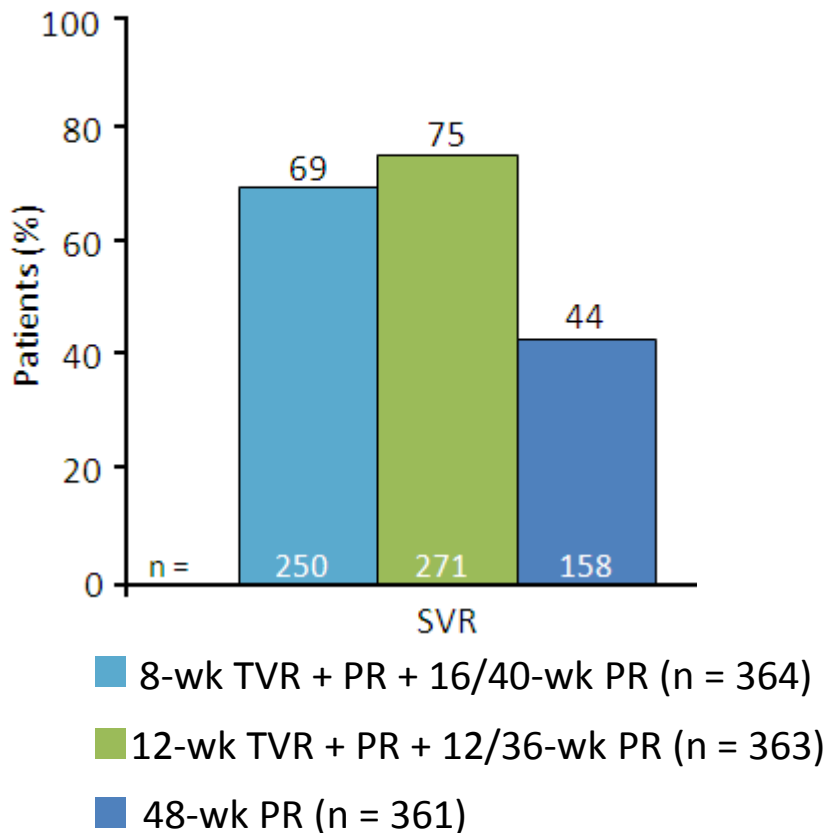
SPRINT-2 Boceprevir bei unvorbehandelten Patienten



Proteaseinhibitoren erhöhen die Heilungsrate bei unvorbehandelten Genotyp 1 Patienten

Telaprevir

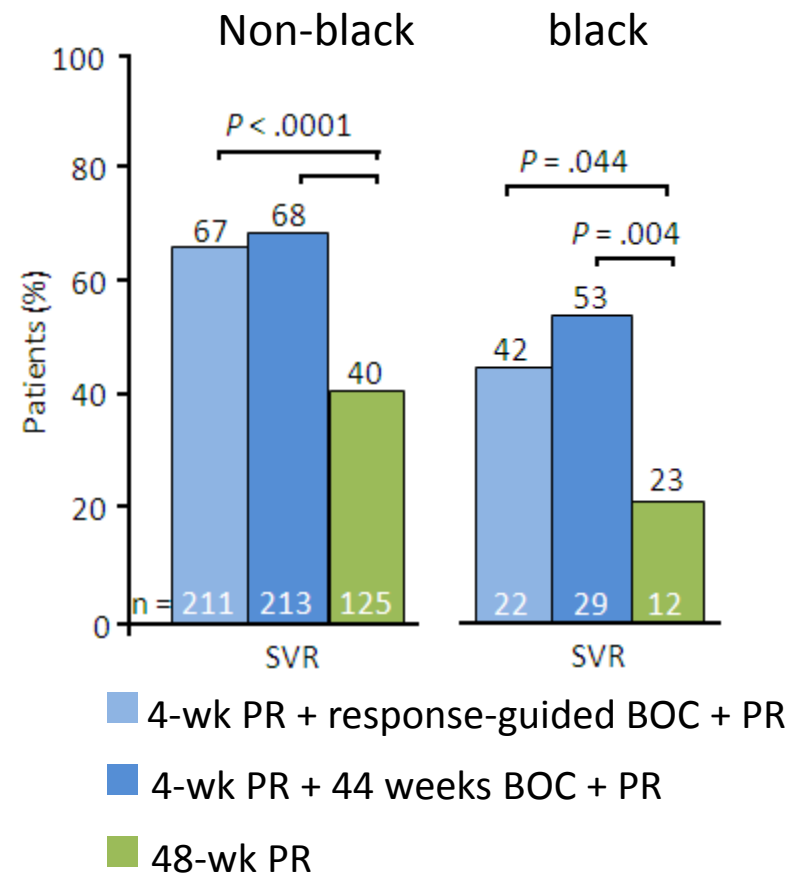
ADVANCE Phase 3



Jacobson IM et al. AASLD 2010 #211.

Boceprevir

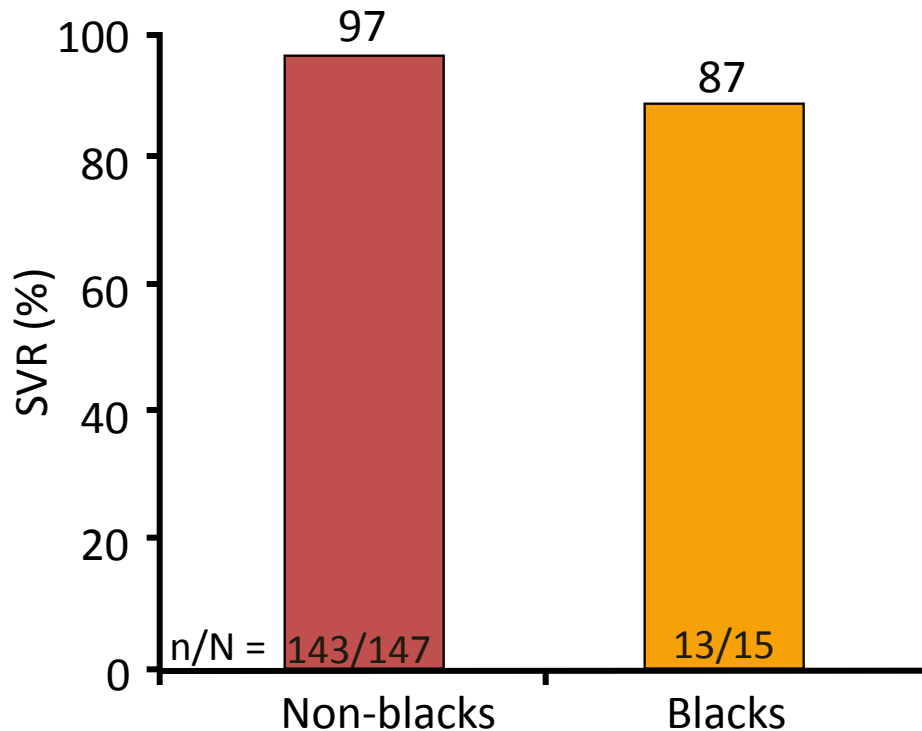
SPRINT-2 Phase 3



Poordad F et al. AASLD 2010 LB-4.

SPRINT-2: SVR Rates in Patients Who Qualified For 28 Weeks of Therapy

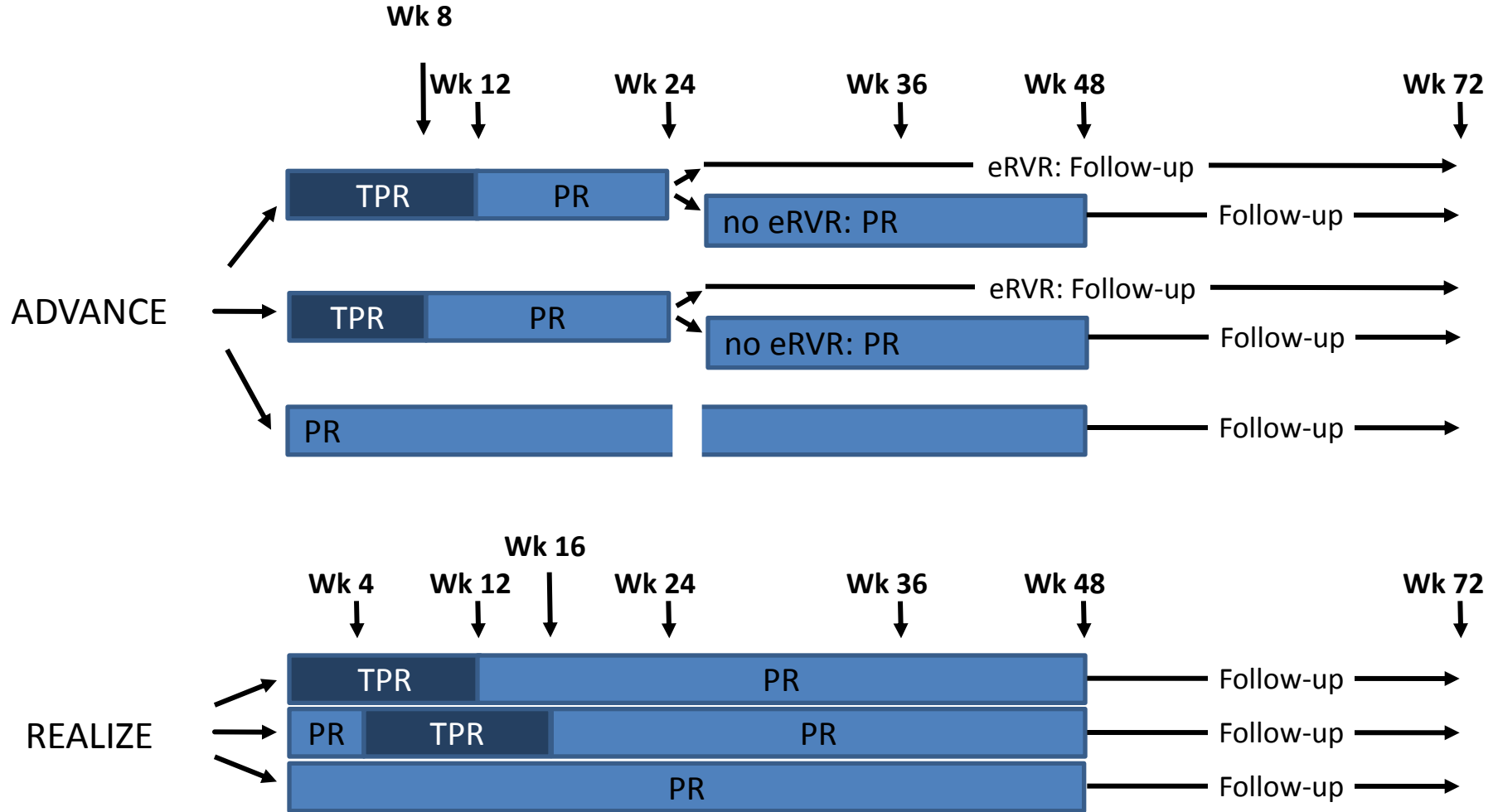
- 44% of patients qualified for 28 weeks of therapy (assessment at Week 4 of BOC, ie Week 8 of therapy) in response-guided arm



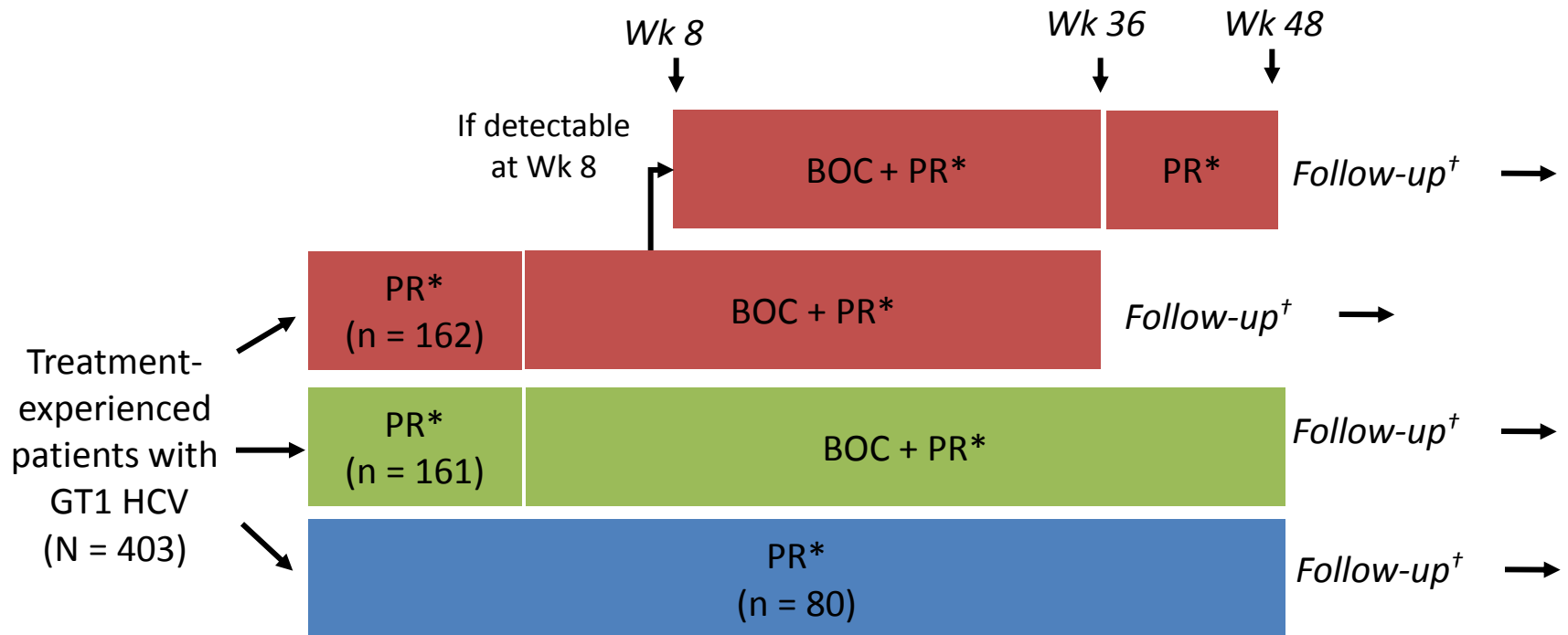
Vorbehandelte Patienten

Phase 3-Program Telaprevir

Patients with treatment failure - REALIZE



Phase III RESPOND-2: Boceprevir in GT1 Prior Nonresponders to PegIFN/RBV

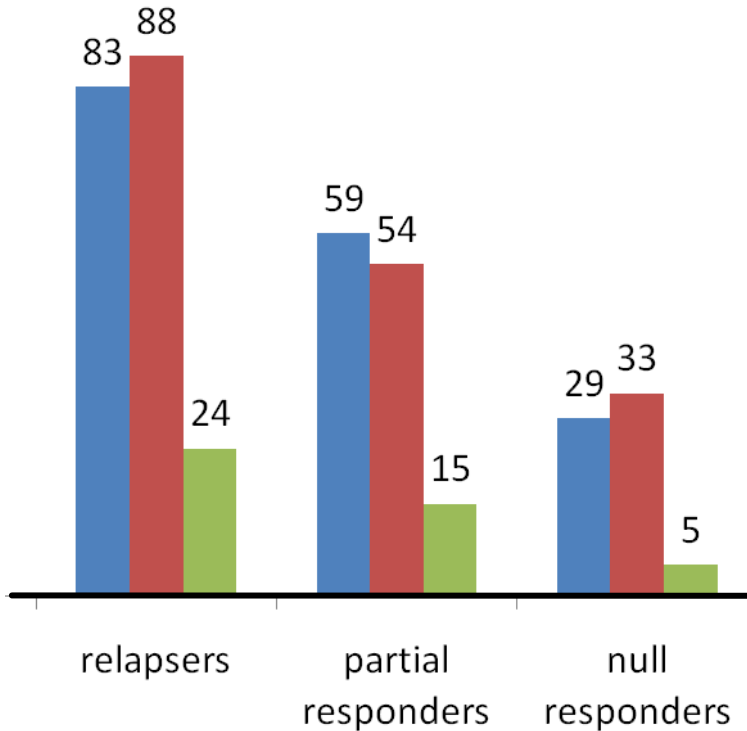


*BOC 800 mg TID; pegIFN alfa-2b 1.5 µg/kg/wk; weight-based RBV 600-1400 mg/day.

[†]Follow-up for 24 wks after completion of therapy.

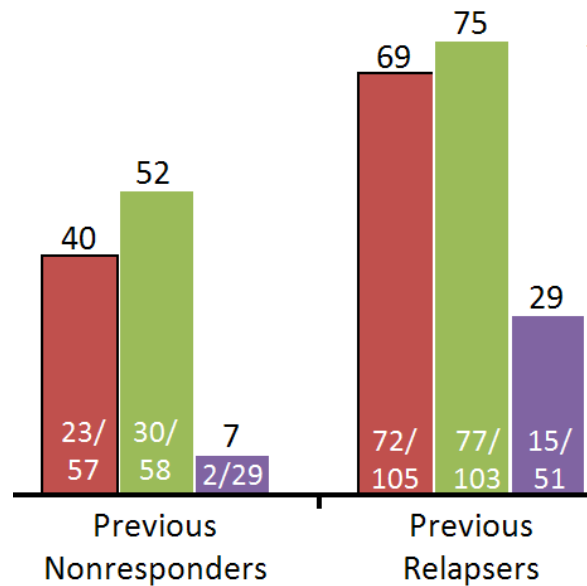
Retreatment of treatment experienced genotype 1 patients

REALIZE
Telaprevir



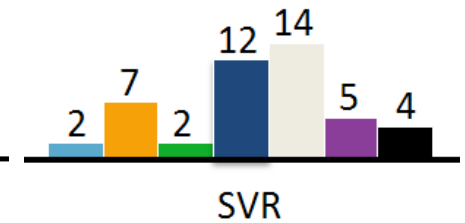
Diago et al. APASL 2011 #1529

RESPOND-2
Boceprevir



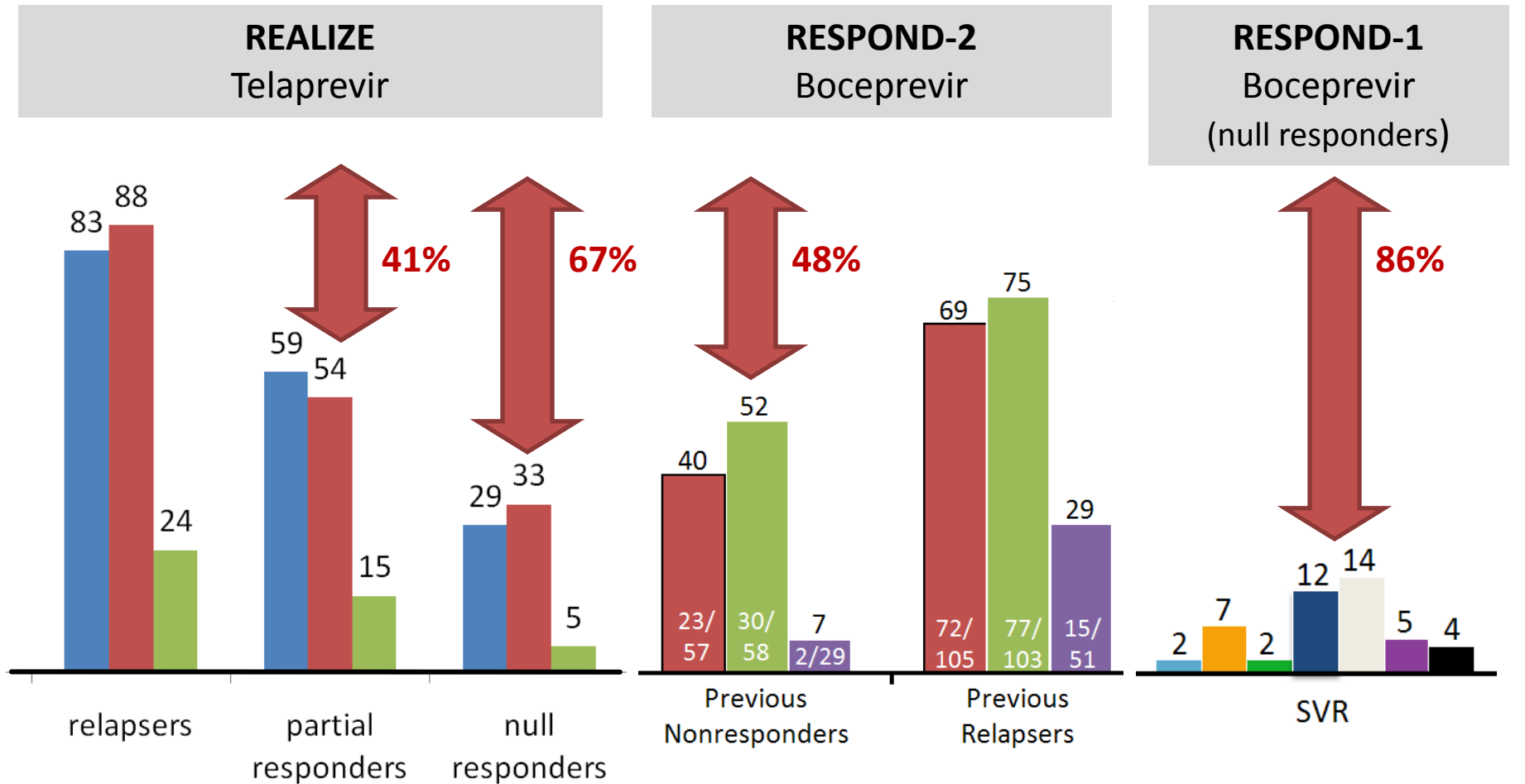
Bacon BR, et al. AASLD 2010 #216

RESPOND-1
Boceprevir
(null responders)



Schiff E, et al. EASL 2008. #104

Retreatment of treatment experienced genotype 1 patients



Diago et al. APASL 2011 #1529

Bacon BR, et al. AASLD 2010 #216

Schiff E, et al. EASL 2008. #104

Zusammenfassung

- Proteaseinhibitoren erhöhten die Heilungsraten bei unvorbehandelten und vorbehandelten Patienten
 - Die Heilungsraten für Patienten mit schwacher/fehlender Interferonantwort sind noch nicht befriedigend
- Die Therapiedauer unterscheidet sich für Telaprevir und Boceprevir
 - Telaprevir 12 Wochen
 - Boceprevir gesamte Therapiedauer
- Bei vielen unvorbehandelten Patienten kann die Therapiedauer verkürzt werden
 - Die Therapiealgorithmen unterscheiden sich zwischen den beiden Therapien

Wie geht es weiter?

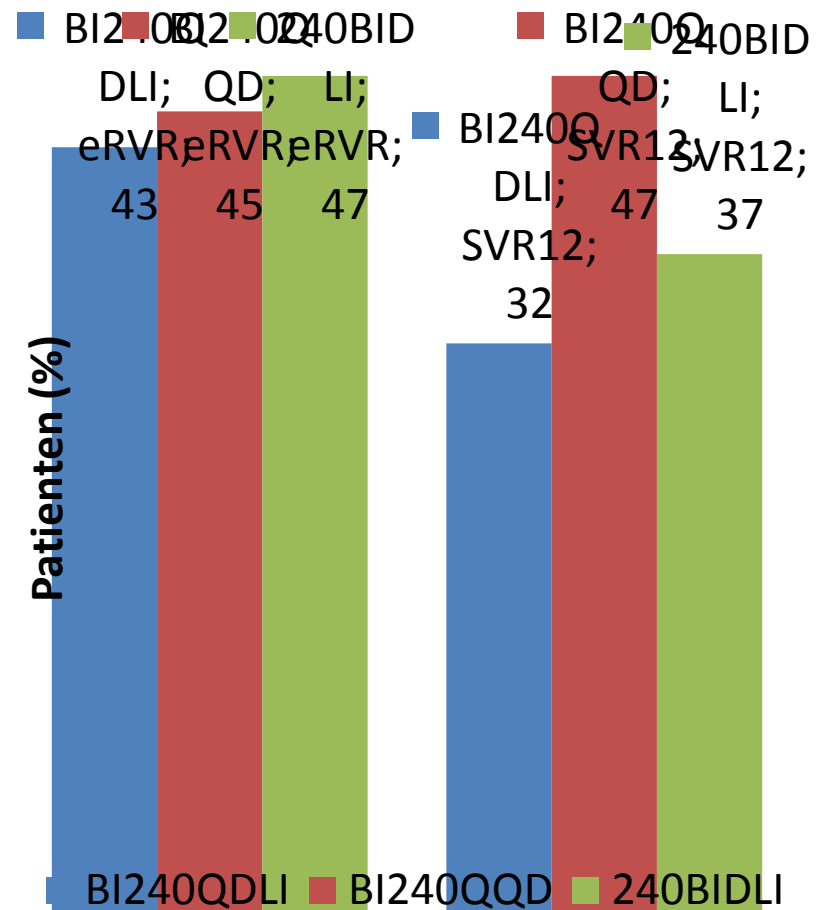
Neue Ergebnisse von der EASL 2011

DAA: New treatment approaches

- **Protease inhibitors**
 - first generation
 - treatment naive patients
 - non responders
 - second generation
- **Polymerase inhibitors**
 - Nucleoside polymerase inhibitors (NPI)
 - non-nucleoside polymerase inhibitors (NNPI)
- **NS5A inhibitors**
- **Inhibitors of host factors**
- **Combination therapy with DAA**
 - PI plus NPI (plus SOC)
 - PI plus NNPI (plus SOC)

BI 201335, neuer Proteaseinhibitor für GT non-responder

- SILEN-C2 Study
- Phase 2 trial on BI201335 plus SOC for 24-48 wks
- **partial responders** and **null responders**, no relapsers!
 - 240 mg QD LI for 24 weeks
 - plus SOC LI for 3 days, 24-48 Wks
 - 240 mg QD for 24 weeks
 - plus SOC, 24-48 Wks
 - 240 mg BID LI for 24 weeks
 - plus SOC LI for 3 days, 24-48 Wks
- AE: nausea, vomiting, rash

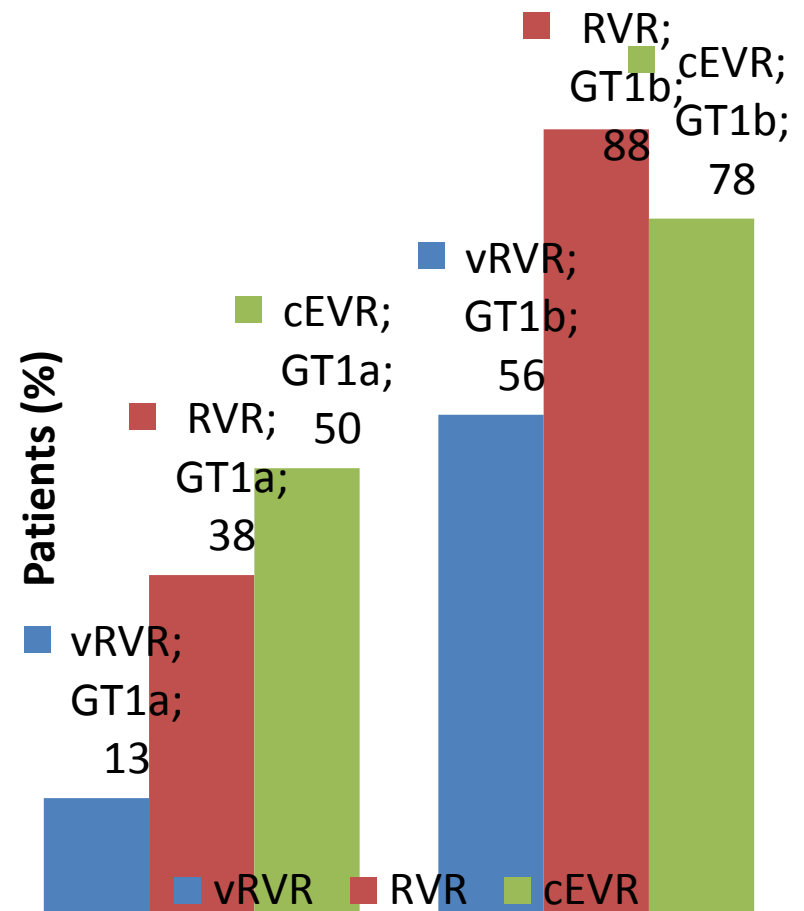


Danoprevir (RG7227, ITNM-191)/Ritonavir

Unterschiedliche Wirksamkeit bei Genotyp 1 Subtypen

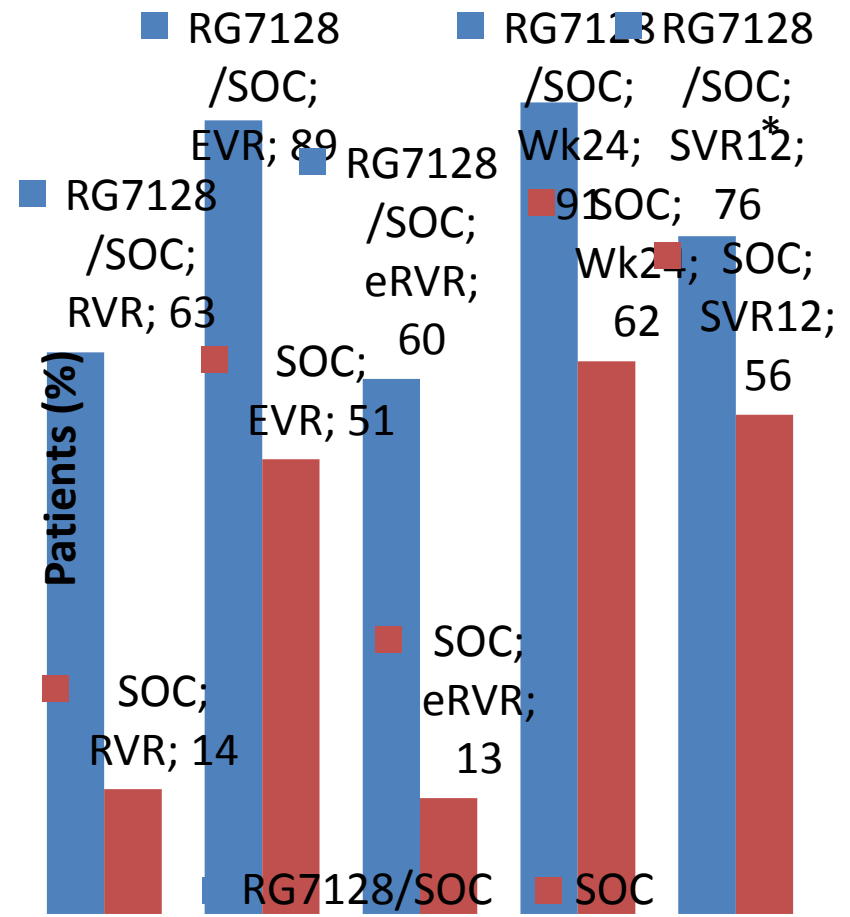
- Danoprevir (RG7227, ITMN-191) PI
- Phase 2 Study
- GT1 previous null responders
- Boosted 100/100 mg equally effective as 900 mg unboosted
 - 12 weeks of RTV boosted DNV in combination with SOC

Study was continued in GT 1b patients only.



Erste SVR Daten für Polymeraseinhibitoren: Mericitabin (RG7128) Nuc-Polymerase Inhibitor

- JUMP-C Study design
 - Treatment naive genotype 1, 4 patients.
 - Randomisation:
 - RG7128 1000 mg BID plus SOC, RGT (n=81)
 - SOC for 48 weeks (n=85)
- Conclusion
 - 60% of Pts achieved eRVR, of which 76% achieved an SVR12



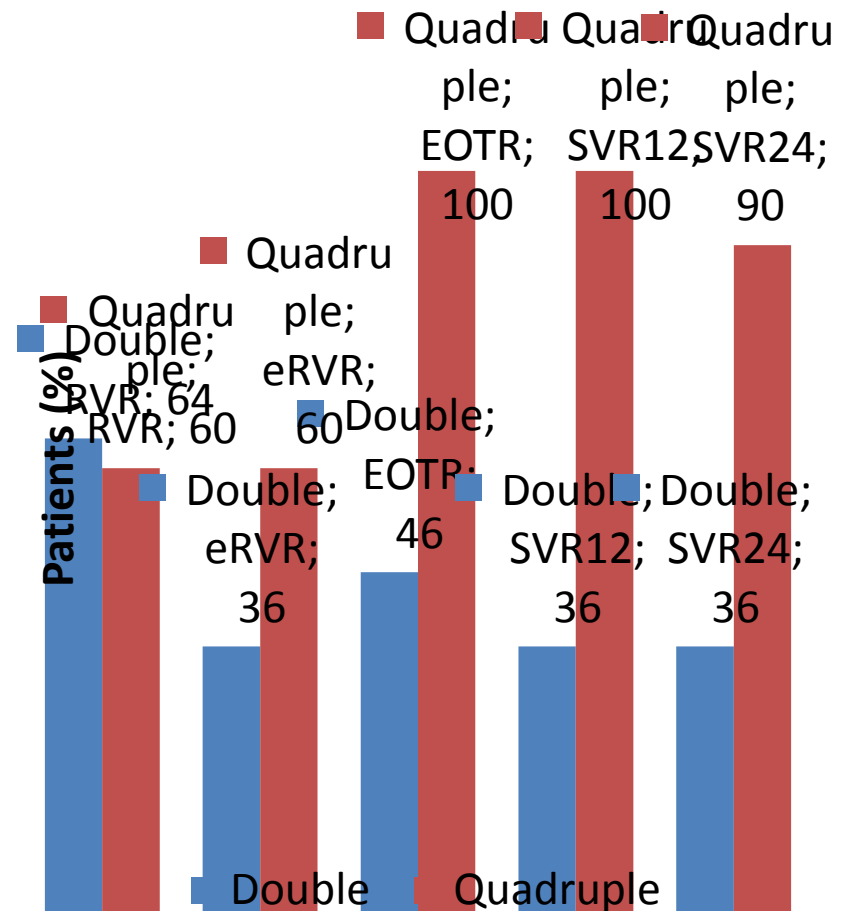
*SVR12 Arm A/eRVR 76% vs. Arm A non-eRVR+Arm B 56%

Quadruple Therapie, eine Hoffnung für Non-responder

NS5A (BMS-790052), PI (BMS-650032) and SOC in GT1 null responders

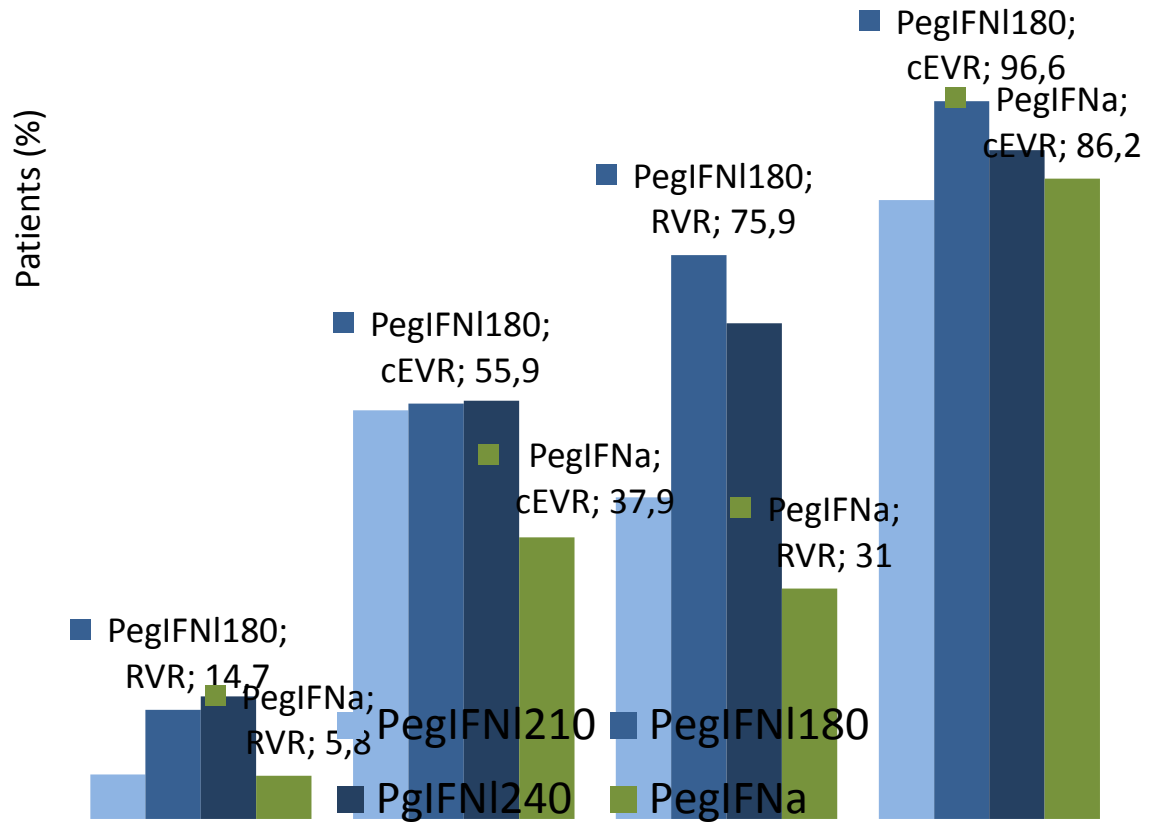
- BMS-790052 NS5A replication complex inhibitor
- BMS-650032 NS3A protease inhibitor
- Phase 2a trial, HCV null responders
 - Randomization (stratification according to G1a/1b, I128B genotype):
 - BMS-790052+BMS650032 for 24 weeks
 - BMS-790052+BMS650032 plus SOC for 24 weeks
 - Resistance
 - Emergence of resistance variants against two DAA in all 6 BT patients
 - AE: moderate to mild

➤ *Concl.: Quad. Therapy can result in a high rate of cure in difficult to treat patients*



Peginterferon lambda superior response, safety, tolerance in GT1-4 patients compared with PegIFN alfa2a

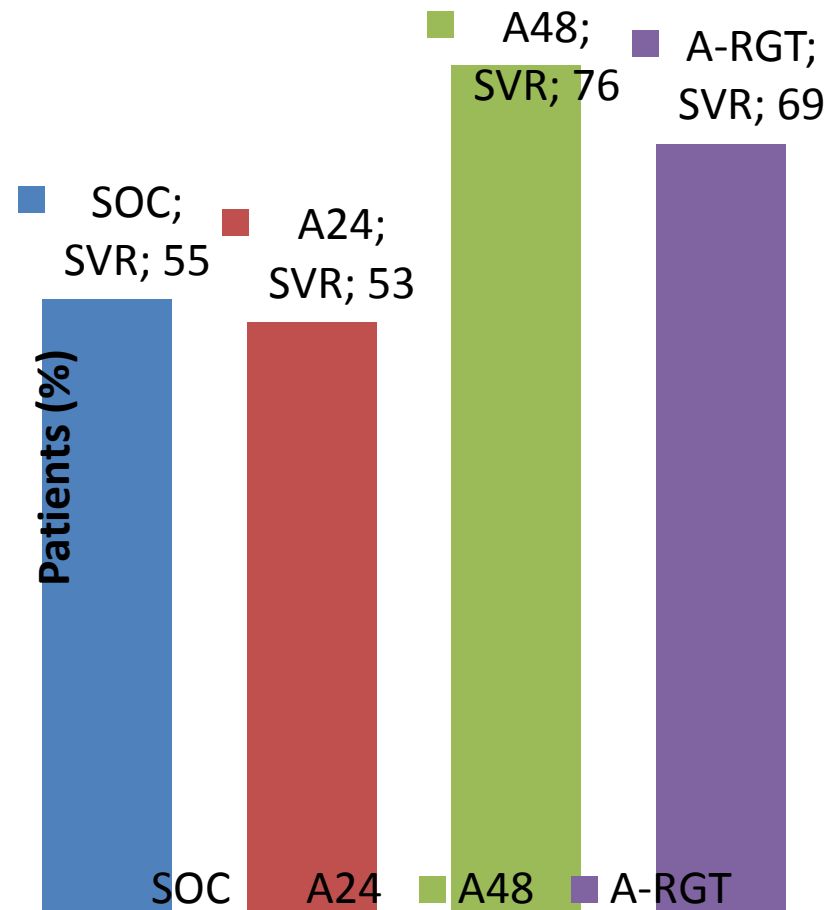
- IFN lambda, II-29, type III Interferon
 - Shared intracellular signal transduction pathways
 - Induction of IFN sensitive genes
 - Different extracellular receptors than IFN alfa
- Phase 2 study
 - 526 non cirrhotic treatment naive patients, Genotype 1-4
 - Treatment for 24-48 weeks
- IL28 Genotype
 - Higher virologic response rates in non favourable IL28 genotypes in IFN lambda vs. Alfa arms.
- Tolerability
 - Fewer hematologic toxicities, flu like and musculoskeletal symptoms
 - Bilirubin and ALT increase was more frequent in IFN lambda treated patients compared with PegIFNalfa treated patients.



Alisporivir plus SOC

treatment naive genotype 1 patients

- Alisporivir, Cyclophilin inhibitor (DEBIO25)
 - Phase 2 Study
 - Treatment naive GT1 patients
 - Alisporivir plus SOC for 24, 48 weeks, RGT compared with SOC
 - 288 patients (ITT population)
 - DEB025+PR for 48 weeks
 - DEB025+PR for 24 weeks
 - DEB025+PR in response-guided treatment
 - 24 weeks for RVR
 - 48 weeks for non-RVR
 - DEB025+placebo+PR for 48 weeks
- Improvement of SVR irrespective of IL28B status



Highlights EASL 2011

- Peginterferon/Ribavirin bleibt Rückgrad der Hepatitis C Therapie
- Erste SVR Daten für Nuc Polymerase Inhibitoren
 - JUMP-C Studie mit Mericitabin (RG7128)
 - 76% bei Patienten mit eRVR
- 100% SVR durch Quadruple Therapie
 - NS5A (BMS-790052) plus PI (BMS-650032)
- Weiterentwicklung von Interferon
 - Interferon lambda besser wirksam mit weniger Nebenwirkungen
- Erste SVR Daten für einen nicht direkt antiviralen Inhibitor: Aliporivir (76% vs. 55%)