



“Kronik HBV’de Ufuktaki Tedaviler”

Dr. Mustafa Kemal ÇELEN

Dicle Üniversitesi

Antalya

WHO global health sector strategy: 2030 targets for HBV



- **90%** of infants have HBV birth dose vaccination
- **100%** of blood donations screened
- **90%** have access to safe injections



- **90%** of people aware of infection



Treatment targets

- **80%** of eligible persons with CHB treated



Eliminate/control viral hepatitis by 2030

HBsAg (+), HBV-DNA (-), ALT (N) ...güvende miyiz?

- ALT seviyesinin (N) oluşu iyi bir gösterge midir?..... Hayır
- HBV-DNA (-) olması HCC için düşük bir risk midir?
- HBsAg düzeyi ne denli önemlidir?
- Düşük HBV-DNA ancak yüksek HBsAg düzeyi HCC riskini artırır mı?

Yüksek HCC Riski !

- cccDNA
- Konakçı kromozomlar içindeki entegre HBV DNA
- Yüksek HBsAg seviyesi
- HBsAg üretiminin kalıcılığı, üretken HBV replikasyonu olmasa bile artmış karaciğer kanseri riski ile ilişkilidir
- HBV enfeksiyonunun tam olarak üstesinden gelmek için yeni ilaçlar ve tedavi stratejilerine ihtiyaç vardır

KHB hastalarında tedavisiz HBsAg Seroklirensi ?

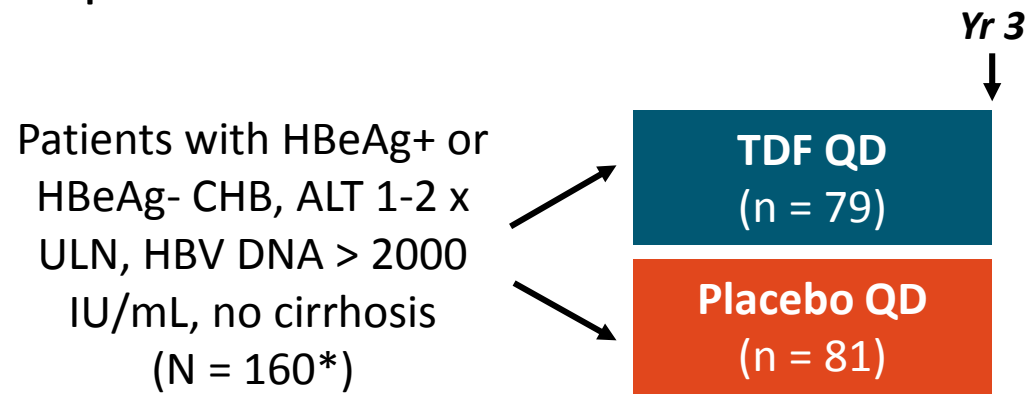
- Tedavisiz KHB hastalarında retrospektif takip kohortu Kuzey Amerika(n = 1635) ve Asya (n = 8979)
- Erkek cinsiyet, ileri yaş veya yüksek ALT, HBeAg negatifliği HBsAg seroklirensini artırmaktadır. Multivariable analysis
- Annual HBsAg seroclearance rate: 1.33% (95% CI: 1.26% to 1.40%)
 - CIR: 4.92% at 5 yrs, 11.27% at 10 yrs, 19.36% at 15 yrs, 25.42% at 20 yrs

BL Characteristic		aHR* (95% CI)	P Value
Sex	■ Female	1	.012
	■ Male	1.17 (1.04-1.33)	
Age, yrs	■ < 35	1	.009
	■ 35-44	1.25 (1.06-1.48)	
	■ 45-54	1.52 (1.28-1.80)	
	■ > 55	1.79 (1.49-2.15)	
HBeAg status	■ Negative	1	< .001
	■ Positive	0.25 (0.19-0.32)	
ALT	■ Every 10 U/L increase	1.01 (1.00-1.01)	< .001

*Adjusted for age, sex, race, study setting, BL cirrhosis, ALT level, and HBeAg status.

TDF vs Placebo for Patients With HBsAg-Positive CHB and Mild ALT Elevation

- Multicenter, randomized, triple-blind phase IV trial



*Results for 132 patients completing treatment with paired biopsy; last patient to finish in December 2018.

- Primary endpoint: histological progression of liver fibrosis, resolution of necroinflammation

Baseline Characteristic	TDF (n = 65)	Placebo (n = 67)
Fibrosis stage, %		
■ 0	9.2	10.5
■ 1	43.1	34.3
■ 2	35.4	28.4
■ 3	9.2	13.4
■ 4	3.1	13.4
HBeAg positive, %	20.0	26.9
Median HBsAg, log IU/mL (IQR)	3.03 (2.39-3.61)	3.15 (2.61-3.84)

TDF vs Placebo for Patients With HBsAg-Positive CHB and Mild ALT Elevation: Key Findings

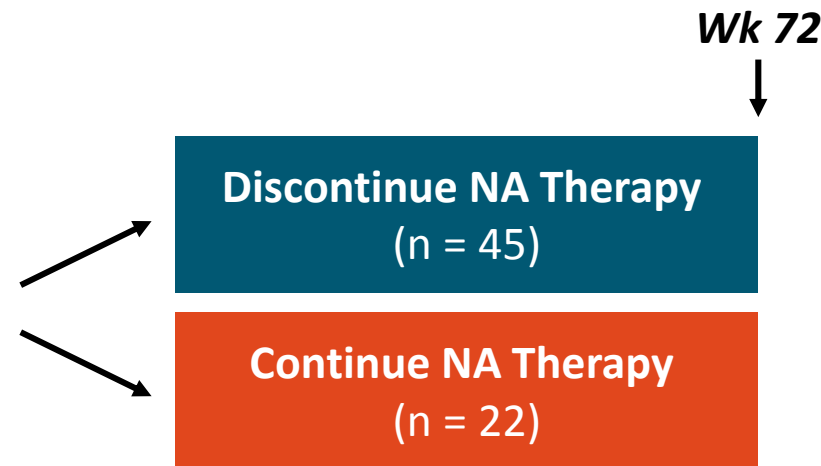
Outcome at Yr 3	TDF (n = 65)	Placebo (n = 67)	P Value
Progression, n (%)			
▪ In fibrosis stage*	15 (23.1)	30 (44.8)	.01
▪ To cirrhosis [†]	2 (3.1)	9 (13.4)	.05
Inflammation score, n (%)			
▪ Median (IQR)	2 (1-2)	3 (2-4)	.0004
▪ Decrease	34 (52.3)	29 (43.3)	.38
Undetectable HBV DNA, [‡] %	81.5	13.4	< .0001
ALT normalization, %	75.4	52.2	.007
Entecavir given for clinical flare, n	2	10	NR
HCC, n	2	1	1.0
HBsAg loss, n	0	1	1.0
HBeAg loss in HBeAg-positive patients, n/N (%)	2/13 (15.4)	5/18 (27.8)	.67

*RR: 0.52 (95% CI: 0.31-0.85). [†]RR: 0.23 (95% CI: 0.06-0.88). [‡]< 6 IU/mL.

STOP: Nucleos(t)ide Analogue Cessation in HBeAg-Negative Patients With CHB

- Prospective, randomized, controlled, open-label phase IV trial
 - 97% Asian

HBeAg-negative patients with CHB and virologic suppression,* ETV or TDF ≥ 12 mos, HBsAg+ ≥ 6 mos; no HCV or HIV coinfection, decompensated cirrhosis (N = 67)



*If HBeAg+ at NA start, HBeAg seroconversion + undetectable HBV DNA ≥ 12 mos; if HBeAg-, undetectable HBV DNA ≥ 36 mos.

- Primary endpoint: HBV DNA < 2000 IU/mL at Wk 48

Patients retreated for HBeAg seroreversion, HBV DNA > 2000 IU/mL + (ALT > 5 x ULN at 2 consecutive visits or > 15 x ULN at any visit), or HBV DNA > 20,000 IU/mL at 2 consecutive visits; ALT ULN: 40 IU/mL.

STOP: Virologic and Safety Outcomes

Outcome, n (%)	Stop (n = 45)	Continue (n = 22)
HBV DNA < 2000 IU/mL		
▪ Wk 48*	11 (24)	21 (95)
▪ Wk 72	12 (27)	NR
ALT		
▪ Grade 3 (> 5 x ULN)	22 (49)	0
▪ Grade 4 (> 20 x ULN)	7 (16)	0

*Primary endpoint.

- Limited HBsAg decline across arms

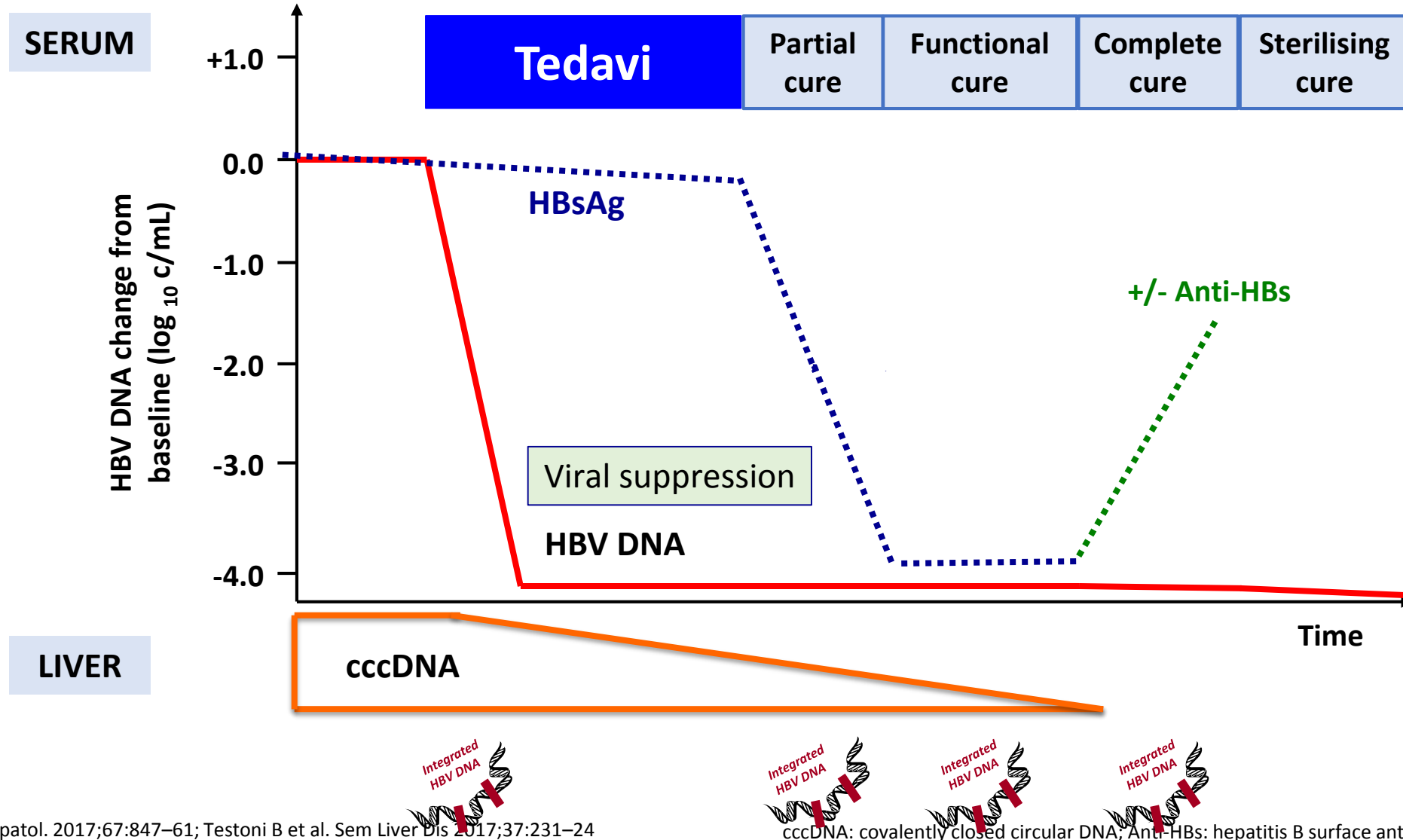
Outcome, %	Stop (n = 45)			
	Wk 0	Wk 24	Wk 48	Wk 72
Retreatment	0	27	29	38
Clinical relapse [†]	0	7	4	13
Virologic relapse [‡]	0	33	40	20
Sustained response [§]	100	31	24	27
HBsAg loss	0	2	2	2

[†]HBV DNA > 2000 IU/mL + ALT > 1.5 x ULN.

[‡]Lone HBV DNA > 2000 IU/mL.

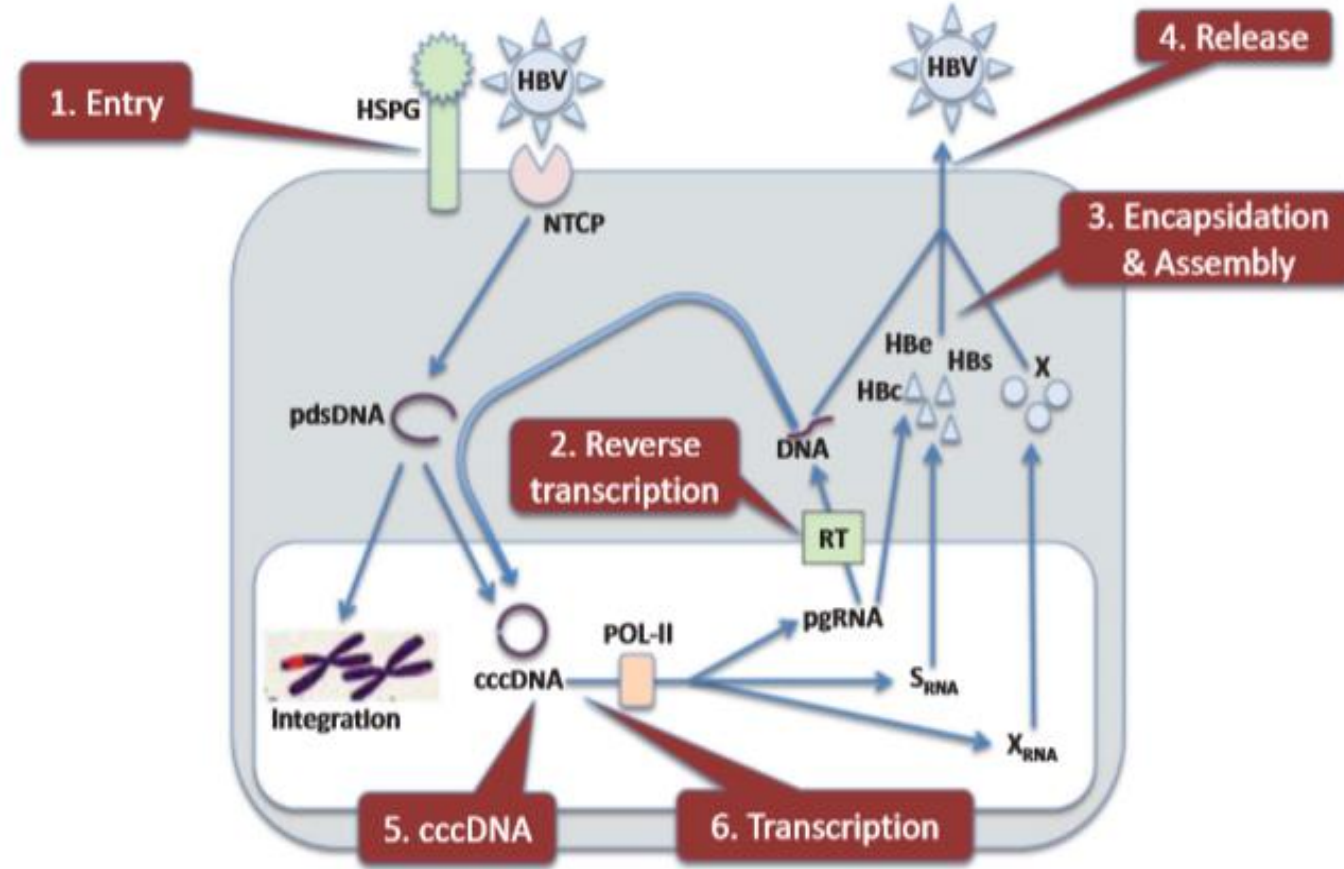
[§]HBeAg negative + HBV DNA < 2000 IU/mL + ALT < 1.5 x ULN.

HBV Kür!: Ne elde etmek istiyoruz?



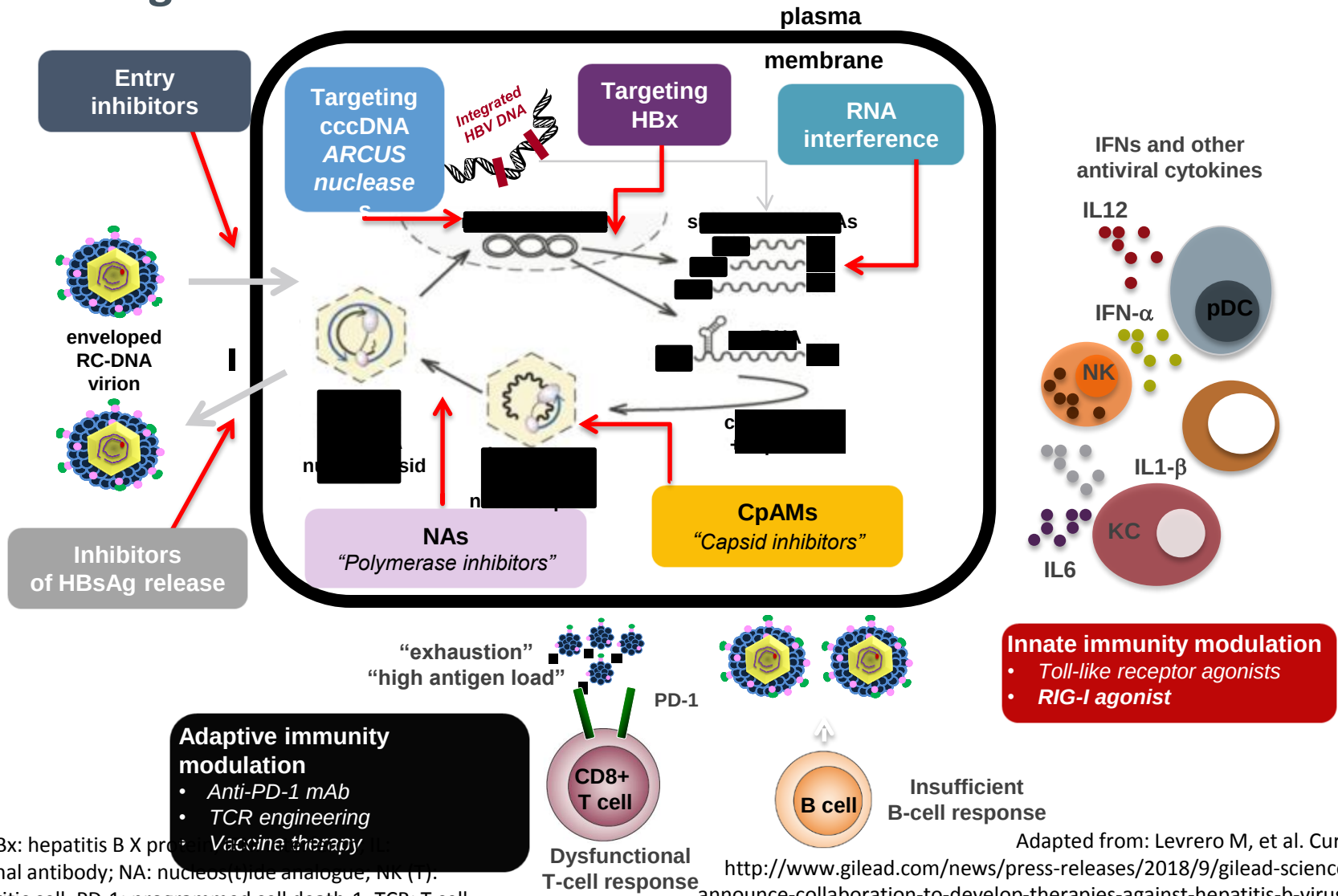
HBV'DE YENİ TEDAVİLER

- Virüs giriş inhibitörleri
- Yeni Polimeraz inhibitörleri
- Kapsid ve montaj inhibitörleri
- Virüs salınım inhibitörleri
- cccDNA oluşum inhibitörleri
- Transkripsiyon inhibitörleri





Novel therapeutic targets for HBV



CpAM: core protein allosteric modulators; HBx: hepatitis B X protein; IL: interleukin; KC: Kupffer cells; mAb: monoclonal antibody; NA: nucleos(t)ide analogue; NK (T): natural killer (T cell); DC: plasmacytoid dendritic cell; PD-1: programmed cell death-1; TCR: T cell receptor

Adapted from: Levrero M, et al. Curr Opin Virol 2016;18:135–43;
<http://www.gilead.com/news/press-releases/2018/9/gilead-sciences-and-precision-biosciences-announce-collaboration-to-develop-therapies-against-hepatitis-b-virus-using-arcus-genome-editing>
(Accessed September 2018)

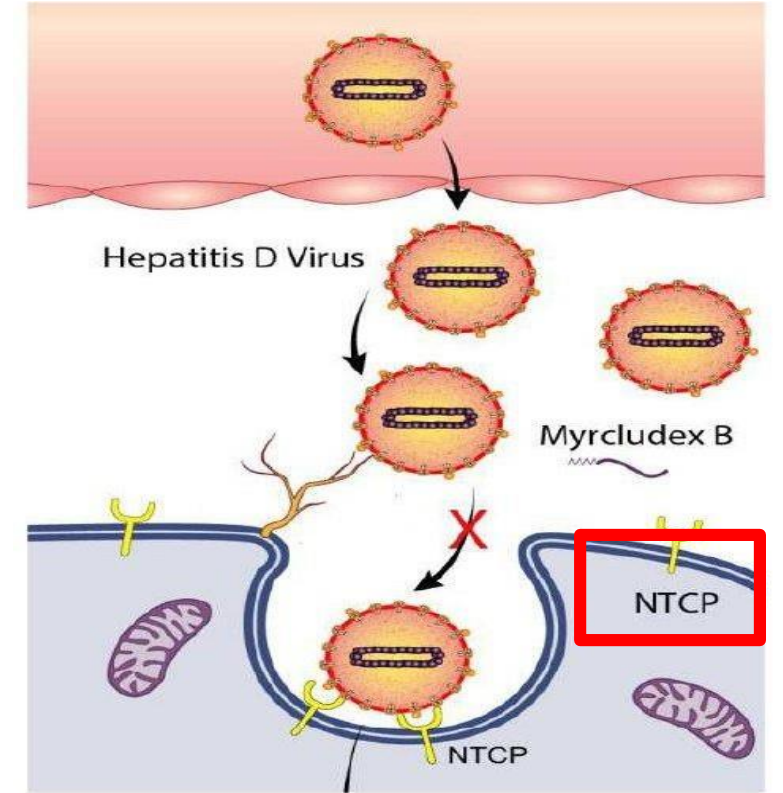
HBV Giriş İnhibitörleri

- Hepatositler üzerinde eksprese edilen anahtar bir safra asidi taşıyıcısı olan NTCP
- HBsAg'nin pre-S1 bölgesinin NTCP'nin hücre dışı halkalarını bağladığı görünmektedir
- Myrcludex-B, pre-S1 bölgesini taklit eden ve deri altı olarak uygulanabilen, HBV'nin bağlanmasını bloke eden bir lipopeptittir
- Myrcludex subkutan olarak uygulanmalı ve son sonuçlar beklenenden daha zayıf olmuştur

★ Viral giriş inhibitörleri

Myrcludex (MycB)

- HBV'nin hedef hücreye yapışma bölgesi olan zarf proteininden -HBV large envelope protein- türetilmiş bir lipopeptit derivesi
- Potansiyel olarak kemoprofilaksiste de kullanılabilir. Örn; kc nakli sonrası ve taşıyıcı anne bebeklerinde.
- HDV de hedef hücreye giriş için HBV zarf proteinini kullandığından KHD tedavisinde de etkin



Yeni Polimeraz inhibitörleri

- ETV, TDF VE TAF
 - CMX-157
 - AGX-1009
 - Besifovir
 - Lagosiklovir
-
- Yeni tedaviler ile cccDNA seviyesinde bir düşüşten bahs edilmektedir



Pro-drug ilaçlar

- Toksisitesi azaltılmış
 - Çözünürlüğü arttırılmış
 - Doku absosbsiyonu iyi
 - İntrahepatik HBV replikasyonunu daha fazla baskılayabilen
 - Yarı ömrü uzun
 - Günde tek doz kullanılabilen
 - Güvenli polimeraz inhibitörleri
-
- AGX1009 Agenix
 - TAF Gilead
 - Besifovir, elvucitabine, pradefovır mesylate
 - CMX157, Chimerix/Cantravir.



Kapsid oluşum inhibitörleri

- HBV replikasyon sürecinde viral kapsid ve yapı taşı olan "core" proteini ana rol oynar.
- Kapsid proteinleri, HBV cccDNA ekspresyon ve stabilitesinde düzenleyici rol oynadıkları gibi konağın doğal immünite genlerini de regüle ederler.
- Tedavide bu proteinlerin virus-selektif hedef olabileceği umud edilmekte

Kapsid ve Montaj İnhibitörleri (Nükleokapsid inh)

- BAY-4109
- NVR 3-778
- GLS-4



Preclinical Characterization of GLS4, an Inhibitor of Hepatitis B Virus Core Particle Assembly

Guoyi Wu,^a Bo Liu,^b Yingjun Zhang,^c Jing Li,^c Alla Arzumanyan,^a Marcia M. Clayton,^a Raymond F. Schinazi,^d Zhaohe Wang,^c Siegfried Goldmann,^e Qingyun Ren,^f Faxhou Zhang,^g Mark A. Feltelson^h

^aDepartment of Biology, College of Science and Technology, Temple University, Philadelphia, Pennsylvania, USA; ^bDepartment of General Surgery, Lingnan Hospital of The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, China; ^cSunshine Lake Pharma Co., Ltd. (HCC), Guangdong 523871, China; ^dDepartment of Pediatrics, Emory University School of Medicine/Veterans Affairs Medical Center, Decatur, Georgia, USA^h

Hepatitis B virus (HBV)-associated chronic liver diseases are treated with nucleoside analogs that target the virus polymerase. While these analogs are potent, drugs are needed to target other virus-encoded gene products to better block the virus replication cycle and chronic liver disease. This work further characterized GLS4 and compared it to the related BAY 41-4109, both of which trigger aberrant HBV core particle assembly, where the virus replication cycle occurs. This was done in HepAD38 cells, which replicate HBV to high levels. *In vitro*, GLS4 was significantly less toxic for primary human hepatocytes ($P < 0.01$ up to 100 μ M), inhibited virus accumulation in the supernatant of HepAD38 cells ($P < 0.02$ up to 100 nM), inhibited HBV replicative forms in the liver with a significantly lower 50% effective concentration (EC_{50}) ($P < 0.02$), and more strongly inhibited core gene expression ($P < 0.001$ at 100 to 200 nM) compared to BAY 41-4109. *In vivo* characterization was performed in nude mice inoculated with HepAD38 cells, which grew out as tumors, resulting in viremia. Treatment of mice with GLS4 and BAY 41-4109 showed strong and sustained suppression of virus DNA to about the same extents both during and after treatment. Both drugs reduced the levels of intracellular core antigen in the tumors. Alanine aminotransferase levels were normal. Tumor and total body weights were not affected by treatment. Thus, GLS4 was as potent as the prototype, BAY 41-4109, and was superior to lamivudine, in that there was little virus relapse after the end of treatment and no indication of toxicity.

OPEN ACCESS Freely available online



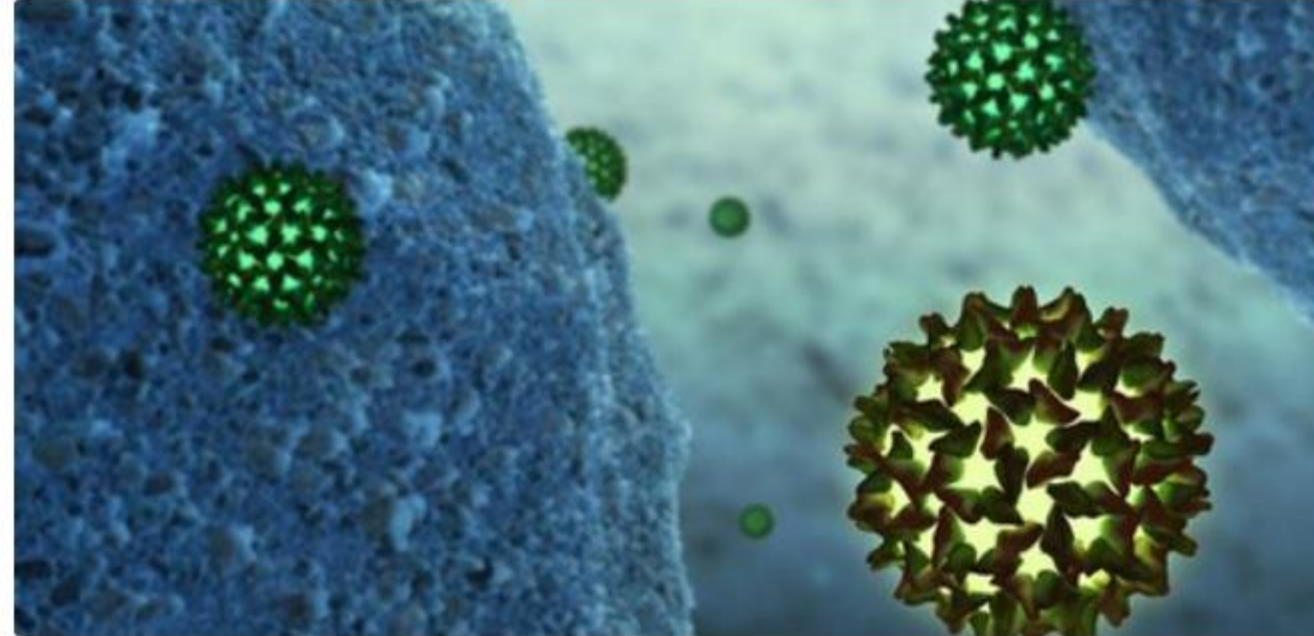
Antiviral Activity of Bay 41-4109 on Hepatitis B Virus in Humanized Alb-uPA/SCID Mice

Nicolas Brezillon^{1,2,3}, Marie-Noëlle Brunelle^{1,2,3}, Hélène Massinet^{1,2,3}, Eric Giang^{1,2,3}, Céline Lamant^{1,2,3}, Lucie DaSilva^{1,2,3}, Sophie Berissi^{1,2}, Jacques Belghiti⁴, Laurent Hannoun⁵, Gherard Puerstinger⁶, Eva Wimmer⁶, Johan Neyts⁷, Olivier Hantz⁸, Patrick Soussan^{1,2,3}, Serban Morosan^{9,10}, Dina Kremsdorf^{1,2,3}

¹INSERM, National Institute of Health and Medical Research, Unit 845, Paris, France, ²Université Paris Descartes, Faculté de Médecine René Descartes, CHU Necker, Paris, France, ³Institut Pasteur, Département de Virologie, Paris, France, ⁴Department of Hepatobiliary and Digestive Surgery, Hôpital Beaujon, Clichy, France, ⁵Department of Hepatobiliary and Digestive Surgery, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France, ⁶Department of Pharmaceutical Chemistry, Institute of Pharmacy, University of Innsbruck, Innsbruck, Austria, ⁷Rega Institute for Medical Research, University of Leuven, Leuven, Belgium, ⁸INSERM, National Institute of Health and Medical Research, Unit 871, Lyon, France, ⁹Université Pierre et Marie Curie, Faculté de médecine Pitié-Salpêtrière, Centre d'Expérimentation Fonctionnelle, Paris, France, ¹⁰Facultatea de Medicina Veterinara, Iasi, Romania

Abstract

Current treatments for HBV chronic carriers using interferon alpha or nucleoside analogues are not effective in all patients and may induce the emergence of HBV resistant strains. Bay 41-4109, a member of the heteroaryldihydropyrimidine family, inhibits HBV replication by destabilizing capsid assembly. The aim of this study was to determine the antiviral effect of Bay 41-4109 in a mouse model with humanized liver and the spread of active HBV. Antiviral assays of Bay 41-4109 on HepG2.2.15 cells constitutively expressing HBV, displayed an IC_{50} of about 202 nM with no cell toxicity. Alb-uPA/SCID mice were transplanted with human hepatocytes and infected with HBV. Ten days post-infection, the mice were treated with Bay 41-4109 for five days. During the 30 days of follow-up, the HBV load was evaluated by quantitative PCR. At the end of treatment, decreased HBV viremia of about 1 log(10) copies/ml was observed. By contrast, increased HBV viremia of about 0.5 log(10) copies/ml was measured in the control group. Five days after the end of treatment, a rebound of HBV viremia occurred in the treated group. Furthermore, 15 days after treatment discontinuation, a similar expression of the viral capsid was evidenced in liver biopsies. Our findings demonstrate that Bay 41-4109 displayed antiviral properties against HBV in humanized Alb-uPA/SCID mice and confirm the usefulness of Alb-uPA/SCID mice for the evaluation of pharmaceutical compounds. The administration of Bay 41-4109 may constitute a new strategy for the treatment of patients in escape from standard antiviral therapy.

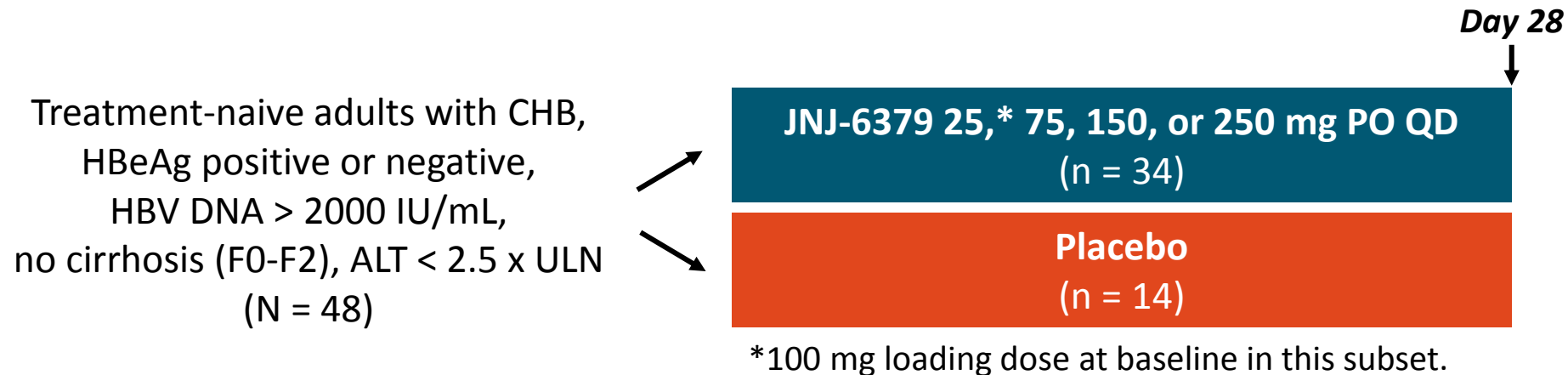


Yeni geliştirilen NVR 3-778 isimli ilaç ile Hepatit B tarihe karışabilir

- **BAY4109 (AiCuris)** yüksek düzeyde tür spesifik, Whoodchuck modelinde çalışmıyor, sadece insan HBV üzerine etkili.
Kapsid yapısını bozuyor.
- **NVR 3-778** core proteinine bağlanarak anormal kapsid oluşumuna yol açıyor
- **GLS 4 (Sunshine)** BAY4109 derivesi, nükleozid analoglarına dirençli HBV üzerine de etkili, anormal kapsid oluşumuna neden oluyor.

JNJ-6379 in Treatment-Naive Patients With CHB

- Phase I dose-escalating study in the European Union and Asia/Pacific
 - JNJ-6379**: investigational capsid assembly modulator



- Main endpoints including: safety, PK, antiviral activity

JNJ-6379 in CHB: Safety and Efficacy

- No drug-related serious AEs; 1 d/c for AEs (grade 4 ALT, grade 3 AST elevation at Day 8 in 150-mg group)
- Mean HBV DNA and RNA levels declined with JNJ-6379, regardless of dose
 - No relevant changes observed in HBsAg or HBeAg
- Dose-proportional pharmacokinetics, with similar clearance between doses

Outcome	JNJ-6379				Placebo (n = 14)
	25 mg (n = 8)	75 mg (n = 8)	150 mg (n = 9)	250 mg (n = 9)	
≥ 1 AE, n (%)	5 (63)	4 (50)	6 (67)	4 (44)	9 (64)
Mean Δ from BL at Day 28					
■ HBV DNA, log ₁₀ IU/mL (SD)	-2.16 (0.49)	-2.89 (0.48)	-2.70 (0.53)	-2.70 (0.33)	-0.11 (0.36)
■ HBV RNA, log ₁₀ c/mL (SD)	-2.30 (0.59)	-1.85 (1.42)	-1.83 (0.93)*	-1.43 (1.13)	0.02 (1.10)

*n = 8 evaluable.

VİRÜS SALINIM İNHİBİTÖRLERİ

- Nükleik Asit Polimerleri (NAP) ile HBsAg salınımı engellenir
- REP-2055
- REP-2139
- REP-2165

RESEARCH ARTICLE

Therapeutic Antiviral Effect of the Nucleic Acid Polymer REP 2055 against Persistent Duck Hepatitis B Virus Infection

Faseeha Noordeen^{1,2}, Catherine A. Scougall¹, Arend Grosse¹, Qiao Qiao¹, Behzad B. Ajilian¹, Georget Reaiche-Miller¹, John Finnie³, Melanie Werner⁴, Ruth Broering⁴, Joerg F. Schlaak⁴, Andrew Vaillant^{5*}, Allison R. Jilbert^{1*}

1 Department of Molecular and Cellular Biology, School of Biological Sciences, University of Adelaide, Adelaide, SA, Australia, **2** Department of Microbiology, Faculty of Medicine, University of Peradeniya, Peradeniya, Sri Lanka, **3** SA Pathology, Hanson Institute, Centre For Neurological Diseases, Adelaide, SA, Australia, **4** Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany, **5** Replicor Inc., Montreal, Quebec, Canada

* allison.jilbert@adelaide.edu.au (AJ); availlant@replicor.com (AV)



HBsAg sekresyonunu inhibe edenler

- **Rep2139**; nükleik asit polimeri. Bilinmeyen bir mekanizma ile HBsAg sekresyonunu inhibe ediyor. Peg-IFN ile kombine kullanımda "s" serokonversiyonu sağlıyor
- **TTP**; LDL sekresyon mekanizması ile ilişkili olarak HBsAg sekresyonunu engeller.
- HBsAg sekresyonunun azalması, virusun immün sistemden kaçışını azaltıyor.

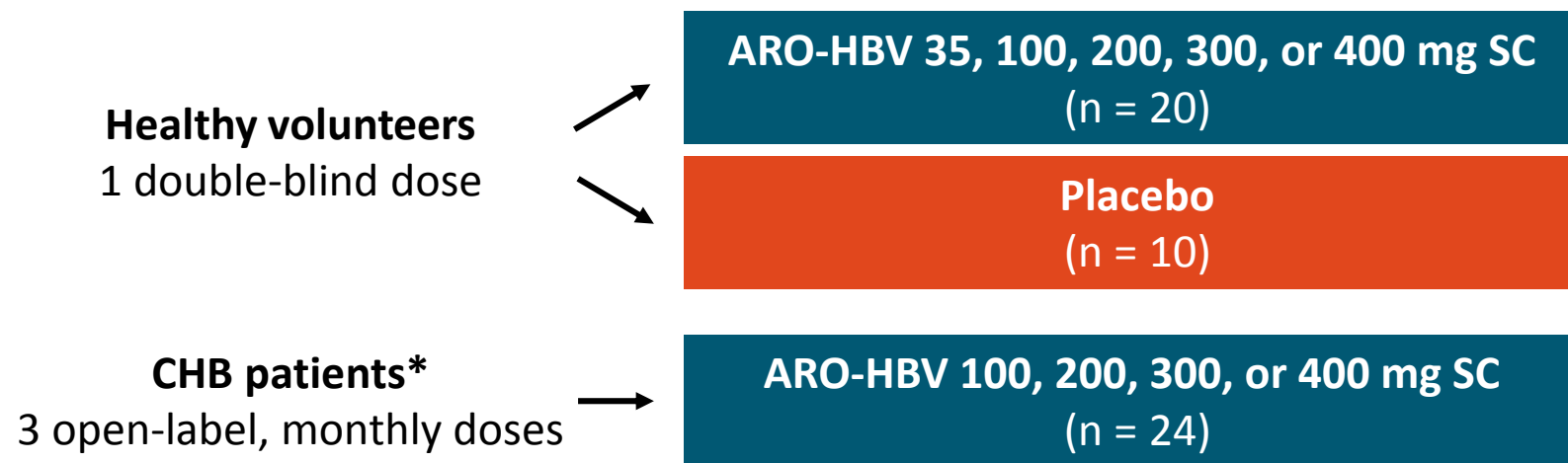


cccDNA oluşum inhibitörleri

- cccDNA; sentezi, salgılanması ve stabilitesi önlenerek baskılanabilir.
 - DSS; di-substituted sulfanamid
 - rcDNA'dan cccDNA oluşumunu bloke ediyor.
 - Henüz preklinik çalışma aşamasında
- TDP 2; tyrosyl-DNA phosphodiesterase 2
- DNA onarıcı enzim
- Replikasyonda rcDNA'dan cccDNA sentezi aşamasında rol oynuyor.

AROHBV1001: RNAi in Healthy Volunteers, Patients With CHB

- Interim analysis of phase I/IIa dose-escalating study
 - **ARO-HBV**: 2 siRNAs directly conjugated to N-acetyl galactosamine



*HBeAg positive or negative, treatment naive or experienced at BL; untreated patients began daily nucleos(t)ide therapy on Day 1.

- Main endpoints including: safety/tolerability, HBsAg reduction

AROHBV1001: Safety and Efficacy

Safety Outcome, n	Healthy Volunteers		CHB Patients
	ARO-HBV (n = 20)	Placebo (n = 10)	ARO-HBV (n = 24)
Any AE in > 1 individual	39	17	22
Injection-site reactions	2*	0	7 [†]

*Bruising, tenderness. [†]Erythema, bruising/hematoma, rash, tenderness.

- No serious AEs
- 12% of subcutaneous injections in CHB patients accompanied by an AE
 - All were mild in severity
- Mean nadir HBsAg reduction: $-1.9 \log_{10}$ (range: -1.3 to -3.8)
 - Similar responses across CHB dose cohorts, regardless of previous treatment experience or HBeAg status

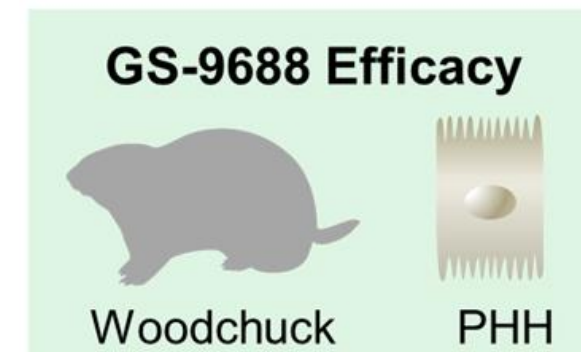
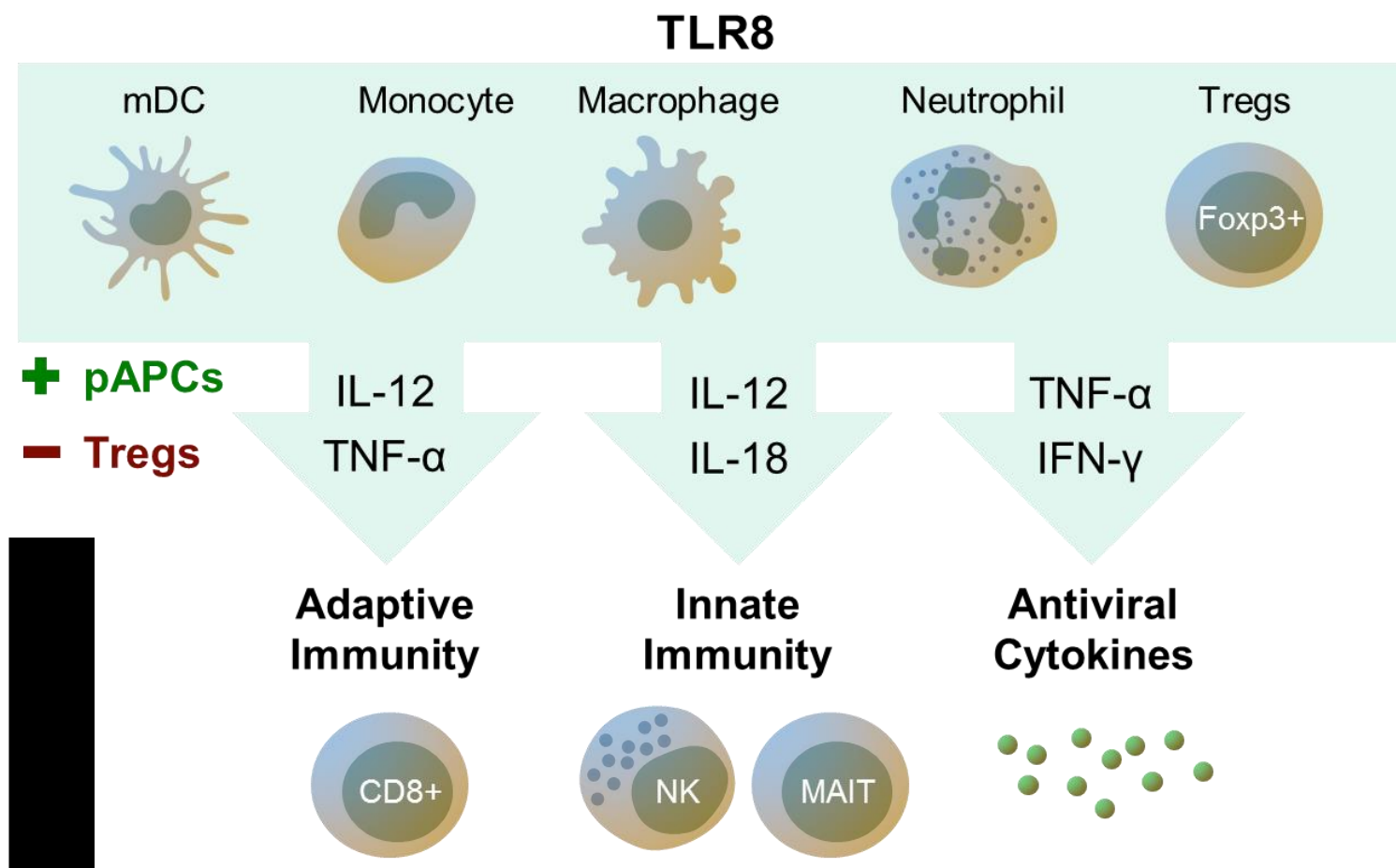


siRNA / RNA engelleyici ilaçlar

- HBV transkriptlerinin oluşumunun engellenmesini hedefleyen ilaçlar
- Tüm HBV gen ürünlerinin üretimini durdurabilmeli
- Hedef mRNA'yı tamamlayıcı, kısa aracı RNA'lar (siRNA) geliştirilerek mRNA yapılarının bozulmasını sağlamak amaçlanmaktadır. Bu şekilde HBsAg yükü azaltılıp KHB'li hastalarda gözlenen immün toleransın ortadan kaldırılabilceği düşünülmektedir.

- İnsan çalışmalarında istenilen etkinlik sağlanmamış
- siRNA moleküllerinin hepatosit içine sunulabilmesi için farklı yöntemler denenmektedir.
 - Kolesterolle konjuge edilmiş siRNA'nın hepatosite penetre olabilecek bir peptit molekülü ile birlikte enjekte edilmesi gibi.

TLR8 cytokines activate antiviral immunity

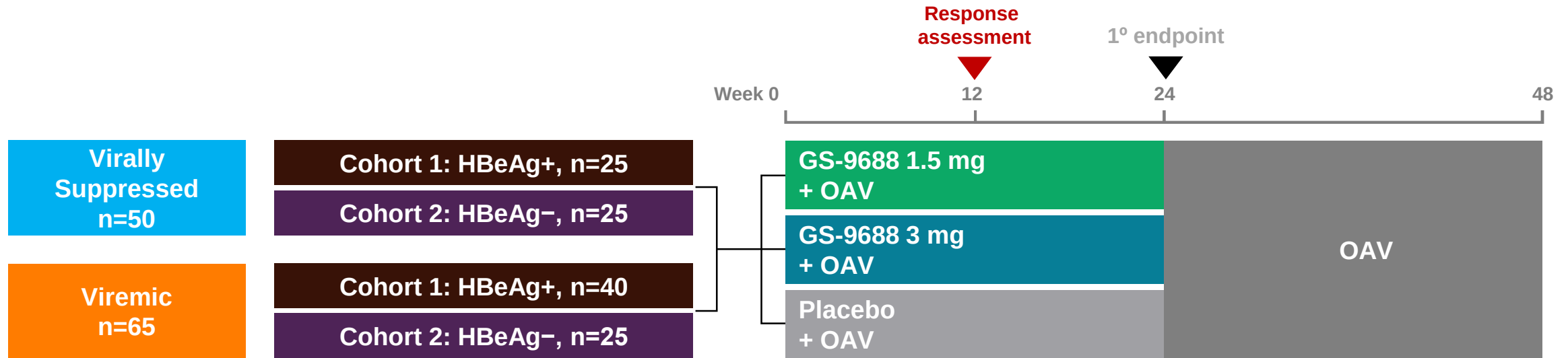


Safety of GS-9688 in Patients with CHB

	Virally Suppressed					Viremic	
n (%)	Cohort 1 GS-9688 1.5mg x2 n=8	Cohort 2 GS-9688 3mg x 2 n=7	Placebo n=4	Cohort 5 GS-9688 3mg x4 n=8	Placebo n=1	Cohort 4 GS-9688 3mg x2 n=8	Placebo n=2
TEAE	3 (38)	5 (71)	1 (25)	7 (88)	1 (100)	3 (38)	0
Grade 2 TEAE	0	0	1 (25)	3 (38)	1 (100)	0	0
Treatment-related TEAE	1 (13)	3 (43)	0	7 (88)	1 (100)	3 (38)	0
Grade 3/4 or serious TEAE or death	0	0	0	0	0	0	0
GS-9688 D/C due to TEAE	0	0	0	0	0	0	0

No Grade 3/4 TEAEs or deaths were observed, and there were no discontinuations due to TEAEs

Phase 2 Design: GS-9688



- 2 randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 2 studies
- Predefined Week 12 response criteria:
 - $\geq 20\%$ with $\geq 0.5 \log_{10}$ HBsAg reduction in virally-suppressed patients
 - $\geq 25\%$ with $\geq 1.0 \log_{10}$ HBsAg reduction in viremic patients



CRISPR/Cas9 sistemleri

- Henüz daha çok fazla çalışma gerektiren teorik bir tedavi hedefi.
- Yabancı genetik elemanlara karşı immün sistemde görevli, bir çok bakteride bulunan, bir gen bölgesidir.
- Bakteriye sızan bakteriyofajların DNA'larının farklı sekanslarına yapışarak parçalamaktadır.
- Lentiviruslarla CRISPR/Cas9 sistemlerinin HBV- cccDNA üreten HBV ile infekte HepG2 hücrelerine transferi ile cccDNA üretimini bozduğu gösterilmiş
- S aureus Cas9 sisteminin adeno-associated virus (AAV) aracılığı ile karaciğere aktarılması çalışmaları sürmektedir.



İmmünite güçlendiriciler

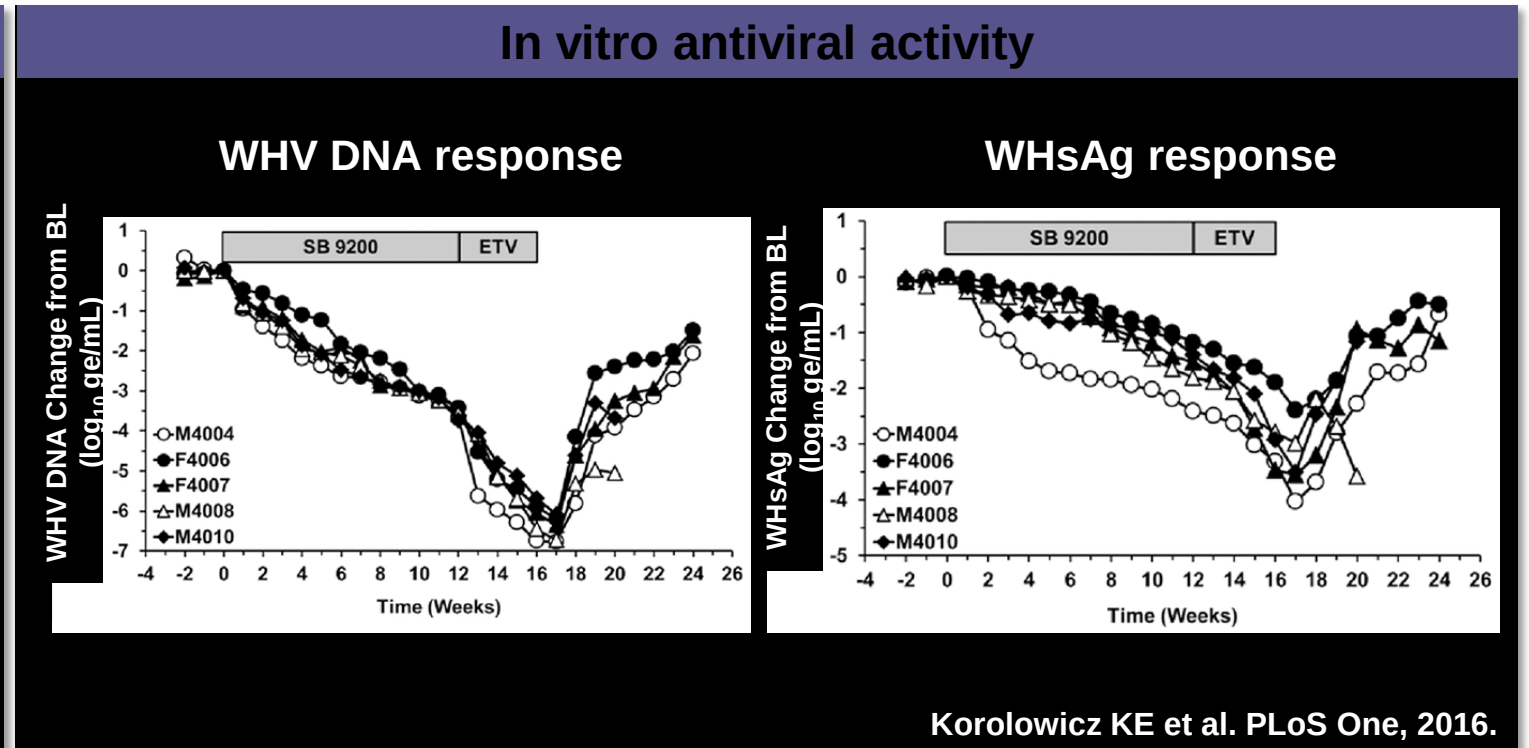
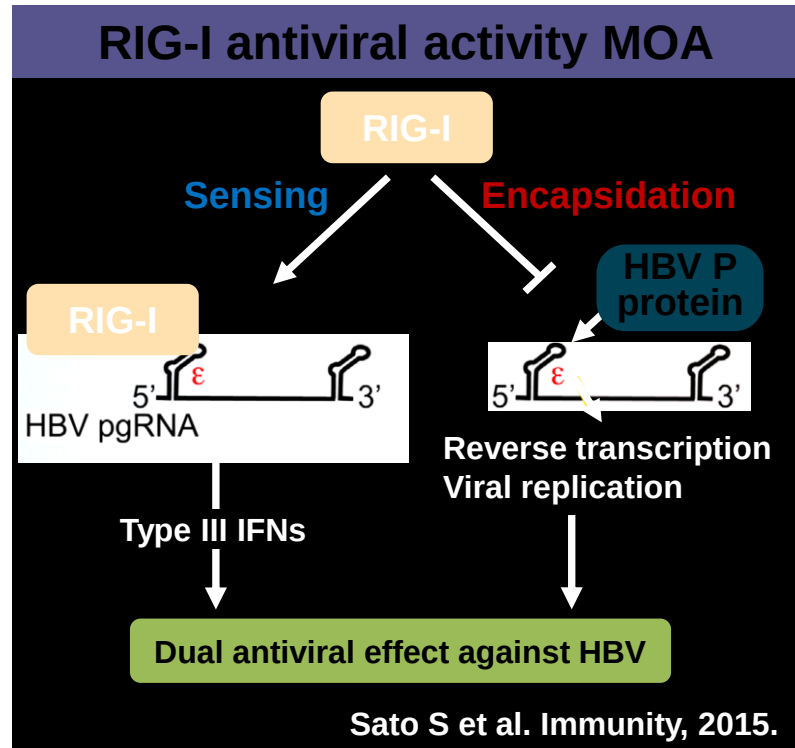
- **YIC**

- HBsAg ve HBIg içerir
- Aşırı uyarım immün yorgunluğa neden olarak ilacın etkinliğini azaltıyor
- Beklenen yararı sağlamamış

- **SB 9200**

- RIG I (retinoic asit inducible gene-I) aktivasyonu HBV replikasyonunu baskılar.
- Faz 1 çalışmalarında bu molekülü upregüle ettiği gösterilmiş

SB 9200: An oral RIG-I agonist for HBV

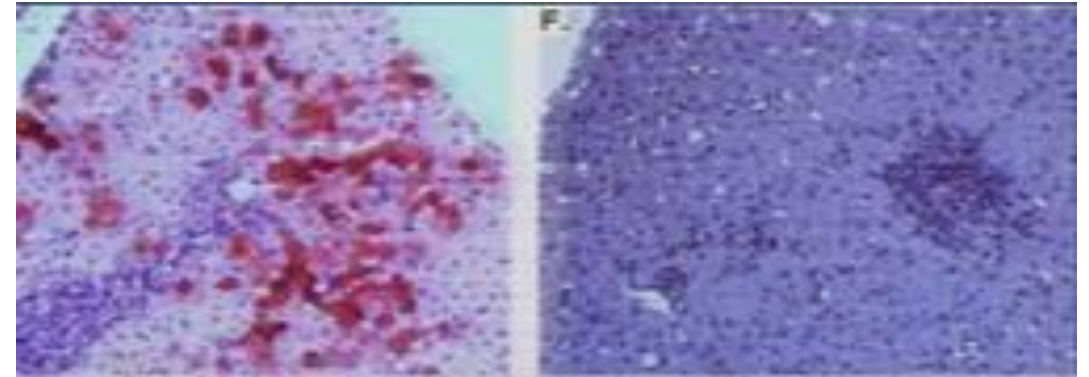
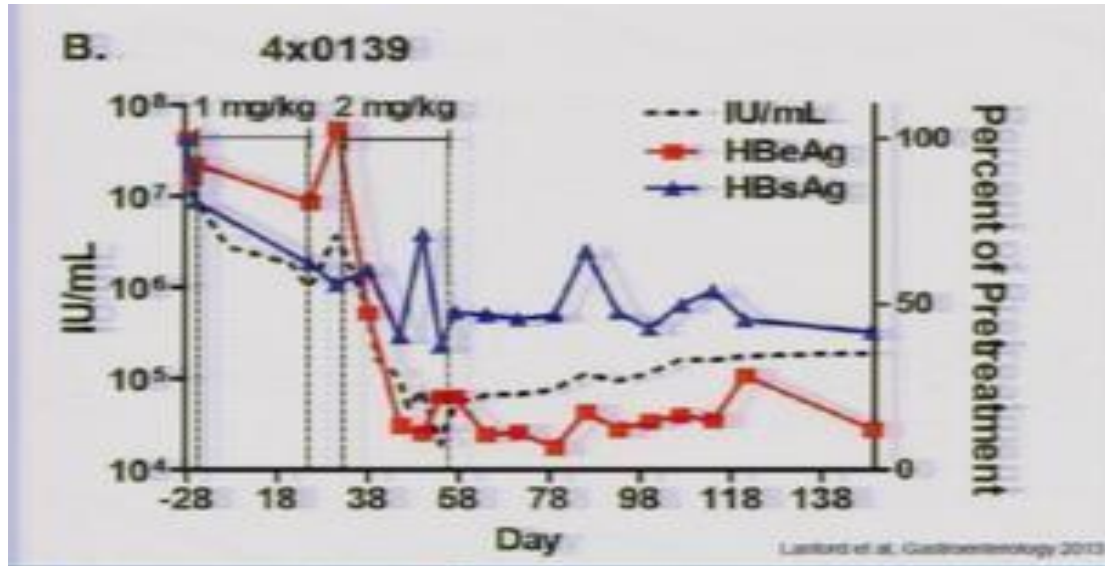


- Dual mechanism of action may provide innate immune and direct antiviral effects
- Currently in ongoing Phase 2 evaluation (ACHIEVE Study)

- GS 9620; TLR 7 agonisti

- TLR 7; plazmasitoid dendritik hücreler ve B lenfositlerince eksprese edilen patojen tanıma reseptörü,
 - Viral tek-sarmallı RNA moleküllerini tanıyarak IFN kaskadı ile diğer sitokin/kemokin zincirini indükler. Böylece NK ve sitotoksik T h leri uyarılır. Doğal ve kazanılmış bağışıklık aktive olur.
- İnflamatuar sitokin yanıtını indükleyerek doğal immüniteyi güçlendiriyor

- Şempanze modellerinde sonuçları iyi.
- cccDNA, HBeAg ve HBsAg düzeyini düşürüyor.
- Hepatositlerden HBcAg'nini temizliyor.
- Uzun süre ve yüksek doz kullanımı sonuçları için çalışma gerekli



TLR 2 agonistleri

- HBeAg pozitif KHB hastalarında infekte hepatosit ve miyeloid hücre yüzeyinde TLR 2 ekspresyonunun azaldığı gösterilmiş
- Woodchuck modellerinde de uzun süreli NUC tedavisi ile miktarının arttığı gösterilmiş.
- TLR 2 agonistleri ile NUC kombinasyonu karaciğerdeki doğal immün yanıtı daha iyi uyarabilir mi ???

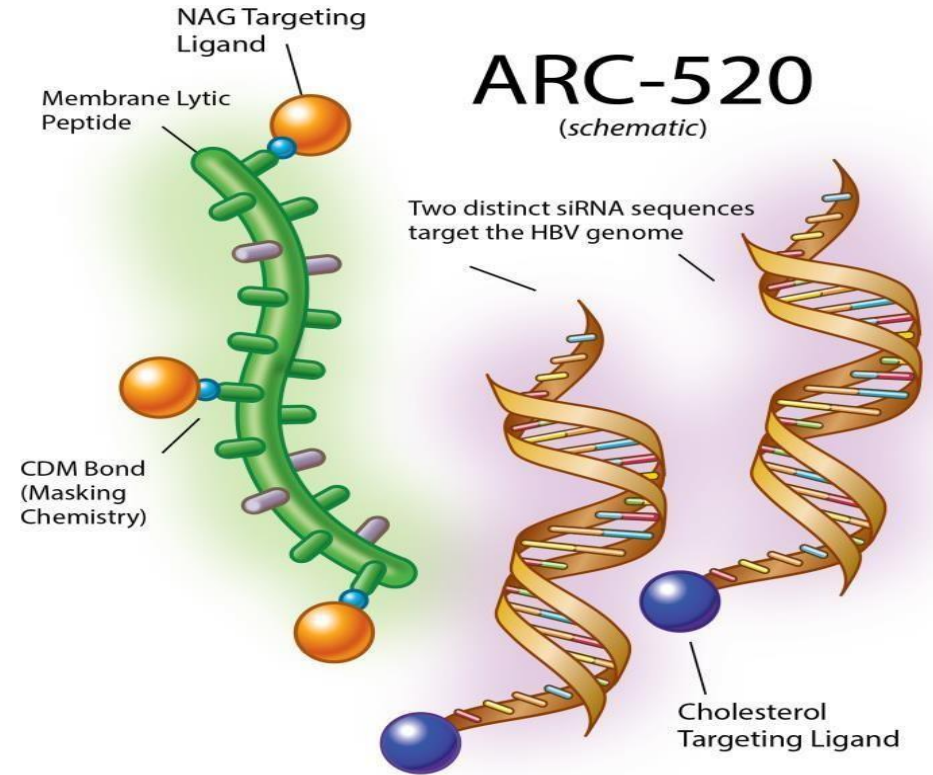


Terapötik aşılar

- Kazanılmış immünitinin uyarılması hedeflenmektedir.
- Bu aşıların, ag sunumunu stimüle ederek ya da yeniden ag sunan hücre uyarımını sağlayarak; antijen fazlalılığı nedeni ile yorulup baskılanmış T hücre yanıtı karşısında, spesifik T-hücre cevabını arttıracak beklenmektedir.
- Dezavantajları, toksisite ve farklı hastalarda değişken etkinlik görülmesi.

ARC-520

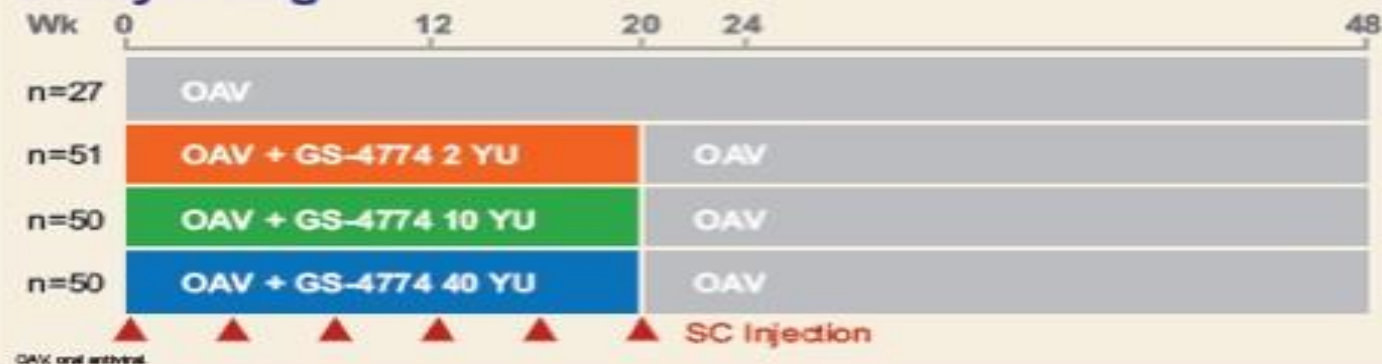
- NUC analogu ile HBV DNA (1-2.5 log) ve cccDNA (0.7 log) düzeyi düşürüldükten sonra tek doz 4mg/kg iv uygulanıyor
- HBeAg pozitiflerde, HBsAg düzeyinde 1.5 log düşüş sağlıyor ancak HBeAg negatiflerde etkinlik düşük.



- Önce NUC ile viral yükün baskılanması, sonra da aşılar ile ag sunumunun güçlendirilmesi ile T hücre cevabının arttırılması ve böylece immün toleransın kırılması hedeflenmektedir.
- Ancak sonuçlar beklendiği kadar iyi değil.
- **DV 601 (Dynavax)**
 - Yüzey ve "core" antijenini beraber içerir.
- **GS 4774 (Gilead Science)**
 - Dört ana HBV genotipinin, HBsAg sekansını içeren

Methods

Study Design



- ◆ Phase 2, randomized, open-label study (GS-US-330-0101; NCT02174276):

- ◆ GS-4774 administered subcutaneously every 4 weeks x 6 doses; OAV continued throughout study

Week 48 HBsAg Change From Baseline in 40-YU vs Control Groups Stratified by HBeAg Status and HBsAg Level



- ◆ Most of decline in HBsAg seen in HBeAg-negative patients

Özet Olarak...

- Erken tedavi kararı, HCC gelişimini önler mi?
- Tedavisiz izlem HCC riskini artırır mı?
- Mevcut tedaviler kesilebilir mi?
- Kür! mümkün mü?
- “Mevcut tedaviler” beklentimizi karşılamakta mıdır?
- Kombine tedaviler yeniden gündem de olacak mı?
- Eradikasyon mu? Eliminasyon mu?